



Marilena Cortinhas Meireles

Licenciada em Análises Clínicas e Saúde Pública

Genética Molecular e Biomedicina aliados do Laboratório de Patologia Clínica.

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Genética
Molecular e Biomedicina

Orientador: Margarida Castro Caldas Braga, Professora
Auxiliar, Faculdade de Ciências e Tecnologia

Universidade Nova de Lisboa



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Setembro 2018

Genética Molecular e Biomedicina aliados do Laboratório de Patologia Clínica.

“Copyright” Marilena Cortinhas Meireles, FCT/UN e UNL

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

O alcançar desta etapa não teria sido possível sem o apoio, auxílio, colaboração e dedicação de todos aqueles que, de uma maneira ou de outra, cruzaram a minha vida durante o meu percurso de formação académica e profissional.

Agradeço em primeiro lugar à minha orientadora, Margarida Castro Caldas Braga, Professora Auxiliar na Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, por toda a disponibilidade e conhecimento na elaboração do presente Relatório de Actividade Profissional.

Quero agradecer igualmente a todos os que trabalham comigo lado a lado, Dra. Isabel Carvalho; Dra. Cristina Marques, Dra. Olga Carreira, Dr. Bruno Freitas, José Costa, Henriqueta Silva, Susana Vieira e Rute Garcias por fazerem parte da minha equipa e juntos crescermos tanto a nível profissional como pessoal.

Um grande obrigado à Sandra Silva e Sónia Marujo por me incentivarem em seguir em frente e a abraçar novos projectos sem receios e medos.

Por fim quero dedicar este Relatório de Actividade Profissional a minha mãe por ser o meu pilar, ao meu pai que sempre me ensinou que com trabalho e dedicação se obtém os “frutos” e, por fim, à minha filha Carolina pois quero ser sempre um exemplo para ela (mas foi uma tarefa difícil pois quase que arrancava todas as teclas do meu computador).

Um muito obrigado ao Ricardo André Oliveira por ter aguentado este período mais crítico ao meu lado e ao lado na minha filha Carolina.

Em frente é o caminho... Obrigada!

“Aprender é descobrir o que já sabes.

Fazer é demonstrar que sabes.

Ensinar é lembrar aos outros que sabem tão bem como tu.

Sois todos aprendizes, fazedores, professores.”

Richard Bach

Resumo

O presente Relatório de Atividade Profissional tem como finalidade obter o Grau de Mestre em Genética Molecular e Biomedicina, pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa (FCT).

Numa primeira abordagem é feita a minha contextualização profissional no local de trabalho apresentando as metodologias, técnicas e parâmetros instalados no Laboratório de Bioquímica. Será focado a fase Pré-analítica, Analítica e Pós-analítica, pois como Técnica Superior de Análises Clínicas e Saúde Pública, todas essas etapas são importantes no exercício da profissão.

A Patologia Clínica, vulgarmente conhecida por Laboratório de Análises Clínicas, dispõe de um vasto conjunto de análises, um leque diversificado de soluções automatizadas, Programas de Controlo Interno e Externo e Normas de Procedimentos adaptados de forma a minimizar o erro e entregar um resultado final sensível e exacto. Desta forma, será evidenciado a importância da Biomedicina como aliada no processo e que o caminho para a integração da Biologia molecular no Laboratório de Patologia Clínica será mais longo mas o futuro dirige-se nesse sentido.

Numa segunda abordagem será discutida a metodologia usada no Doseamento dos Imunossuppressores, fundamentos, vantagens, limitações e a sua importância para o Clínico e doente. Como exemplo será focado o doseamento dos Tacrolimus (FK506) e a mudança de metodologia de CMIA (Imunoensaio de partículas por quimioluminescência) para o método de ECLIA (Electroquimioluminescência).

PALAVRAS – CHAVE: Patologia Clínica, Técnica Superior de Análises Clínicas e Saúde Pública, Laboratório Bioquímica, Imunossuppressores, Tacrolimus FK506, CMIA, ECLIA.

Abstract

This Professional Activity Report aims to obtain the Master's Degree in Molecular Genetics and Biomedicine, by the Faculty of Sciences and Technology of the New University of Lisbon.

In a first approach my professional contextualization in the work place is made presenting the methodologies, techniques and parameters installed in the Laboratory of Biochemistry. The Preanalytical, Analytical and Post-analytical phases will be focused, since as Superior Technique of Clinical Analyzes and Public Health, all these steps are important in the exercise of the profession.

The Clinical Pathology, commonly known as the Laboratory of Clinical Analyzes, has a wide range of analyzes, a diversified range of automated solutions, Internal and External Control Programs and Procedural Standards adopted in order to minimize the error and deliver a sensitive final result and accurate. In this way, the importance of Biomedicine as an ally in the process will be evidenced and that the path to the integration of molecular biology in the Laboratory of Clinical Pathology will be longer, but the future is directed towards this.

In a second approach will be discussed the methodology used in the Dosing of Immunosuppressants, fundamentals, advantages, limitations and their importance to the Clinician and patient. As an example will be focused the dosing of Tacrolimus (FK506) and the change of methodology of CMIA (Chemiluminescence Particle Immunoassay) to the ECLIA (Electrochemiluminescence) method.

KEYWORDS: Clinical Pathology, Biochemical Laboratory, Immunosuppressants, Biomedical Laboratorial Scientist, Tacrolimus FK506, CMIA, ECLIA.

Índice Geral

INTRODUÇÃO:	1
PARTE I	2
FORMAÇÃO ACADÊMICA	4
DESCRIÇÃO DETALHADA DO CURRÍCULUM VITAE – FORMAÇÃO ADQUIRIDA AO LONGO DO TEMPO DO EXERCÍCIO PROFISSIONAL	4
EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL	6
ENQUADRAMENTO PROFISSIONAL	9
CONTEXTUALIZAÇÃO E APRESENTAÇÃO DO SERVIÇO DE PATOLOGIA CLÍNICA	10
PARTE II	13
SERVIÇO PATOLOGIA CLÍNICA (SPC)	15
LABORATÓRIO DE BIOQUÍMICA (QUÍMICA CLÍNICA)	16
LABORATÓRIO DE BIOQUÍMICA (LB) – EMTA (BIOQUÍMICA GERAL, IMUNOQUÍMICA, ENDOCRINOLOGIA, MARCADORES TUMORAIS E ALERGOLOGIA)	16
FASE PRÉ-ANALÍTICA:	17
• COLHEITAS DE SANGUE VENOSO PERIFÉRICO	19
• RECEPÇÃO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS NO CORE BIOQUÍMICA:	20
• MPA® (SISTEMA MODULAR PRÉ – ANALÍTICO EVO).	20
• TOTAL SYSTEM MANAGER (TSM):	21
• IDENTIFICAÇÃO DE RACKS E AMOSTRAS	22
• CONSIDERAÇÕES FINAIS AO USO DA TECNOLOGIA MPA (MODULAR PRE-ANALYTICS)	22
FASE ANALÍTICA:	23
• EQUIPAMENTOS	23
• MODULAR® EVO ROCHE	23
• MÓDULO ISE (ION-SELECTIVE ELECTRODE)	23
• MÓDULO P800	24
• MÓDULO E170	24
• COBAS® 6000	25
• AUTION MAX® AX – 4280 URINALYSIS SYSTEM E SEDIMAX® (MENARINI)	26
• URINA OCASIONAL E URINA 24 HORAS:	27
• OSMOMAT® 030 (GONOTEC) – OSMÓMETRO CRIOSCÓPICO AUTOMÁTICO	27

• TESTE DE GRAVIDEZ <i>ONE STEP RAPID TEST</i> DA HEALGEN®.....	28
• IMMULITE® 2000XPI (SIEMENS):	28
• SPA _{PLUS} ® (THE BINDING SITE):.....	29
• HA-8180T® (ARKRAY):	29
• MH-JACK® ARC (MENARINI):	31
• ARCHITECT® i2000SR (ABBOT):	31
• 1470 WIZARD™ (WALLAC) - CONTADOR GAMA:.....	32
• PARÂMETROS AVALIADOS NOS LÍQUIDOS ORGÂNICOS	51
• GARANTIA E GESTÃO DA QUALIDADE	53
• AVALIAÇÃO INTERNA DA QUALIDADE	53
• AVALIAÇÃO EXTERNA DA QUALIDADE	53
FASE PÓS ANALÍTICA	55
• SISTEMA INFORMÁTICO	55

PRODUÇÃO APROXIMADA DO SERVIÇO DE PATOLOGIA CLÍNICA (SPC) 56

PARTE III 58

IMUNOSSUPRESSORES..... 60

BREVE PERSPETIVA HISTÓRICA SOBRE TRANSPLANTES	60
CENTRO TRANSPLANTE RENAL HOSPITAL GARCIA DE ORTA	62
TIPOS DE TRANSPLANTE:.....	62
REJEIÇÃO NO TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS E TECIDOS:	62
BASES IMUNOLÓGICAS NA REJEIÇÃO: COMPLEXO MAIOR DE HISTOCOMPATIBILIDADE (MHC)	63
• GENES MHC CLASSE I.....	63
• GENES MHC CLASSE II	63
• GENES MHC CLASSE III	64
• FUNÇÃO MHC: RESUMO	64
• RECONHECIMENTO DE ALOANTIGÉENOS – CÉLULAS T:	64
• O PAPEL DOS LINFÓCITOS T:.....	65
O PAPEL DOS IMUNOSSUPRESSORES	66
LABORATÓRIO BIOQUÍMICA – PRODUÇÃO APROXIMADA DOSEAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES..	66
MECANISMO DE ACÇÃO DOS IMUNOSSUPRESSORES EFECTUADOS NO LABORATÓRIO DE	
BIOQUÍMICA	67
COMPARAÇÃO DE MÉTODOS NO DOSEAMENTO DO IMUNOSSUPRESSOR TACROLIMUS FK506....	70
CONSIDERAÇÕES DOS MÉTODOS APRESENTADOS NO DOSEAMENTO DO TACROLIMUS FK506 ...	73

PARTE IV.....	77
CONCLUSÃO E REFLEXÃO CRÍTICA.....	79
BIBLIOGRAFIA	82
ANEXOS.....	100
ANEXO I	102
ANEXO II	103
ANEXO III	104
ANEXO IV	105
ANEXO V	106
ANEXO VI.....	107
ANEXO VII	108
ANEXO VIII	109
ANEXO IX.....	110
ANEXO X.....	111
ANEXO XI.....	112
ANEXO XII	113
ANEXO XIII	114

Índice de Figuras

Figura II.1 – As três fases do Processo Laboratorial.....	17
Figura II.2 – Erros associados à Fase Pré – Analítica, Analítica e Pós Analítica.....	18
Figura II.3 – MPA® Sistema Modular Pré – Analítico EVO.....	20
Figura II.4 – Formação de hemoglobina glicada (HbA1c) a partir da ligação da glicose à hemoglobina	30
Figura II.5 – Produção estimada no Serviço de Patologia Clínica.....	56
Figura II.6 – Produção aproximada em Parâmetros de Bioquímica.....	56
Figura III.7 – História da Transplantação.....	60
Figura III.8 – Distribuição de pedidos de drogas imunossupressoras no LB.....	67
Figura III.9 – Mecanismo de actuação das drogas imunossupressoras.....	69
Figura III.10 – Toxicidade das Drogas Imunossupressoras.....	70

Índice de Tabelas

Tabela II.1 - Valores de Referência Hemoglobina Glicada	31
Tabela II.2 – Proteínas e respectivos métodos.....	33
Tabela II.3 – Enzimas e respectivos métodos.....	37
Tabela II.4 – Hidratos de Carbono e respectivos métodos.....	39
Tabela II.5 – Corpos Nitrogenados não proteicos e respectivos métodos.....	39
Tabela II.6 – Lípidos e Lipoproteínas e respectivos métodos.....	40
Tabela II.7 – Derivados do Catabolismo da Hemoglobina e respectivos métodos.....	41
Tabela II.8 – Electrólitos e respectivos métodos.....	41
Tabela II.9 – Iões Inorgânicos e respectivos métodos.....	42
Tabela II.10 – Fármacos e respectivos métodos.....	43
Tabela II.11 – Eixo Hipotálamo – Hipofisário, parâmetros e respectivos métodos.....	44
Tabela II.12 – Função Tiróidea, parâmetros e respectivos métodos.....	45
Tabela II.13 – Função Paratiróide, parâmetros e respectivos métodos.....	46
Tabela II.14 – Função Pancreática Endócrina, parâmetros e respectivos métodos.....	47
Tabela II.15 – Função Supra – Renal, parâmetros e respectivos métodos.....	47
Tabela II.16 – Eixo Hipotálamo – Hipófise – Gónadas, parâmetros e respectivos métodos.....	48
Tabela II.17 – Marcadores Tumorais e respectivos métodos.....	49
Tabela II.18 – Alergologia, parâmetros e respectivos métodos.....	51
Tabela III.19 - Comparação de Métodos na Determinação do imunossupressor Tacrolimus FK506.....	73

Lista de Siglas e Acrónimos

ACB – Buffer de Centrifuga Automática

ACES – Agrupamentos de Centros de Saúde

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

ACU – Centrifuga Automática

ADA – Adenosina Desaminase

AEQ – Avaliação Externa de Qualidade

AFP – α -Fetoproteína

ALP – Fosfatase Alcalina

ALT – Alanina aminotransferase

AMH – Hormona Anti – Mulleriana

Anti – TG – Anticorpo Anti-Tiroglobulina

Anti – TPO – Anticorpo Anti-Peroxidase específica da tiróide

APC – Células apresentadoras de antígeno

APTAC – Associação Portuguesa dos Técnicos de Análises Clínicas e Saúde Pública

AQN – Aliquotador

AST – Aspartato aminotransferase

B2MIC – Beta2 – microglobulina

BAC – bactérias

BCL – Impressora de Código de barras

BNP – Peptídeo natriurético

Bq – Becquerel

CA – Antígeno carcinoembrionário

CAST – Cilindros urinários

CB – Core Bioquímica

CD – Cluster de diferenciação

CEA – Antígeno carcinoembrionário

CH – Core Hematologia

CHKS - Caspe Healthcare Knowledge Systems

CK – Creatina Quinase

Cl⁻ – Cloro

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute

CMIA – Imunoensaio de partículas por quimioluminescência,

CQE – Controlo de Qualidade Externo

CQI – Controlo de Qualidade Interno

CRY – Cristais

CTL – Linha de transporte principal

CYFRA – Citoqueratina

DCCT – Diabetes Control and Complications Trial

DHEA – S – Sulfato dehidroepiandrosterona

DL – Decreto-lei

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DSP – Descapsulador

ECA - Enzima Conversora da Angiotensina

ECLIA – Imunoensaio por Electroquimioluminescência

EDTA – Ácido Etilenodiaminotetraacético

EMTA – Bioquímica Geral, Imunoquímica, Endocrinologia, Marcadores Tumorais e Alergologia

EPE – Entidade Público Empresarial

EPI – Células epiteliais

ESfEQA – European Society for external quality assessment:

ESSEM – Escola Superior de Saúde Egas Moniz

FA – Fosfatase Alcalina

FCT – Faculdade de Ciências e Tecnologia

FIT – Fecal immunochemical tests

FKBP – Proteína de ligação FK506

FSH – Folículoestimulina

FSS – Ordenador flexível de amostras

GGT – Gama – Glutamil transferase

GH – Hormona do Crescimento

Hb – Hemoglobina

HBV – Vírus Hepatite B

hCG – Hormona Gonadotrofina Coriónica humana

HCV – Vírus Hepatite C

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HGO – Hospital Garcia de Horta

HLA – Antígeno de leucocitário humano

HPLC – High performance liquid chromatography

HUC – Hospital Universitário de Coimbra

HYA – cilindros hialinos

ID – Identificação

IFCC – Federação Internacional da Medicina da Química Clínica e do Laboratório

IFN – Interferon

Ig – Imunoglobulina

IGF1 – Somatomedina

IL – Interleucina

INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

IPB – Input Buffer

IPO – Instituto Português de Oncologia

IRMA – Imunorradiométrico

ISE – Eléctrodo de ião selectivo

ISO – International Organization for Standardization

K⁺ – Potássio

LB – Laboratório de Bioquímica

LCR – Líquido Céfaloraquidiano

LDH – Lactato Desidrogenase

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LES - Lúpus Eritematoso Sistémico

LH – Hormona Luteínica

LIS – Sistema de Informação Laboratorial

MHC – Complexo Maior de Histocompatibilidade

MPA – Sistema Modular Pé – Analítico

MRSA – Staphylococcus aureus resistente a metilina

MUC – Muco

Na⁺ – Sódio

NEC – células epiteliais não escamosas

NFAT – Factor nuclear de linfócitos T activa

NK - Natural killer

NSE – Enolase neuroespecífica

OPB – Output buffer

PCR – Proteína C Reactiva

PCT – Procalcitonina

PSA – Antígeno Específico da Próstata

PSOF - Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes

PTH – Paratormona

RAPPA – Rapamicina

RBC – Eritrócitos

RIA – Radioimunoensaio

RLU – Unidades relativas de luz

RNA – Ácido Ribonucleico

RNU – Registo nacional de utentes

RSP – Recapsulador

Ru²⁺ – Ruténio

SA – Sociedade Anónima

SBU – MA - Sample Buffer/Unidade de ligação ao Modular® Analytics EVO

SCC – Antigénio carcinoma células escamosas

SNC – Sistema Nervoso Central

SPC – Serviço de Patologia Clínica

SPRM – espermatozóides

T3 – Triiodotironina

T3L – Triiodotironina livre

T4 – Tiroxina

T4L – Tiroxina livre

TB – Tuberculose

TCR – Receptor Linfócito T

TDT – Técnico de Diagnostico e Terapêutica

TG – Tiroglobulina

TGFb – Transforming growth factor b

TNF – Factor de necrose tumoral

TNTHs – Troponina de alta sensibilidade

TPA – Tripropilamina

TRAbs – Autoanticorpos anti-receptor da Tireoestimulina

TSDT – Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

TSH – Tireoestimulina

TSM – Total System Manager

UK NEQAS – United Kingdom National External Quality Assessment Service

UN – Universidade Nova

UNL – Universidade Nova de Lisboa

USF – Unidade de Saúde Familiar

UV – Ultravioleta

VHB – Vírus Hepatite B

VHC – Vírus Hepatite C

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

WBC – Leucócitos

YEA – Leveduras

Introdução:

A Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT, da faculdade Nova de Lisboa – UNL faculta um programa especial para a obtenção do Grau de Mestre para quem é detentor de uma Licenciatura pré – Bolonha e que possua, pelo menos, cinco anos de experiência profissional. O presente Relatório de Atividade Profissional visa a obtenção do Grau de Mestre em Genética Molecular e Biomedicina de acordo com o estabelecido para licenciados pré – Bolonha que disponham de escolaridade idêntica aos actuais mestres, necessitando apenas de cumprir os requisitos estipulados na alínea b), do número 1, do artigo 20.º do Dec. Lei nº74/2006 de 24 de Março.

Este Relatório de Atividade Profissional está dividido em Parte I, Parte II e Parte III e IV.

A Parte I faz referência à Formação Académica, à formação adquirida ao longo de tempo do exercício profissional como Técnica Superior de Análises Clínicas e de Saúde Pública. Para o efeito é apresentada uma descrição detalhada do Curriculum Vitae. É ainda abordado a minha experiência profissional no meu local de trabalho e a contextualização do meu Serviço no âmbito Hospitalar. Como referência ao enquadramento legal do título (TSDT) apresentado é mencionado os decretos de lei em vigor.

Como Técnica Superior de Análises Clínicas e Saúde Pública iniciei funções no HGO em Março de 2005 no Laboratório de Hematologia, em 2008 no Laboratório de Urgência e de 2009 até a data encontro-me a exercer Funções no Laboratório de Bioquímica. A Parte II deste Relatório de Actividade Profissional vai incidir preferencialmente neste último período pois é onde adquiri mais formação, “*know how*” e experiência profissional. Vou dar a conhecer os equipamentos, técnicas, metodologias e parâmetros instalados no Laboratório de Bioquímica e o seu interesse clínico.

A Parte III vai incidir numa técnica em particular - os imunossupressores. Vai ser abordada a metodologia actualmente em uso no doseamento do Tacrolimus FK506 e a que futuramente vai ser instalada no Laboratório de Bioquímica (LB).

Na Parte IV apresento as conclusões e algumas reflexões sobre este Relatório de Atividade Profissional.

PARTE I

Formação Académica

No período de 2000 a 2003 conclui na Escola Superior de Saúde Egas Moniz - ESSEM, sita no Monte da Caparica em Almada, o Bacharelato em Análises Clínicas e Saúde Pública.

No decorrer do ano 2003 conclui um Estágio de Aprendizagem Integrado no Curso de Análises Clínicas e Saúde Pública que teve lugar no Hospital Pulido Valente, SAMS, Hospital IPO e Estuário do Sado. No estágio foram frequentados os módulos de Colheitas de Produtos Biológicos, Química Clínica, Hematologia, Imunologia (neste departamento ocorreu um pequeno estágio com duração de um dia com o Aparelho de Citometria de Fluxo Populações Linfocitárias), Microbiologia, Imunohemoterapia e Análise de Águas e Alimentos.

Em 2004 foi-me atribuído o Grau de Licenciatura em Análises Clínicas e Saúde Pública pela Escola Superior de Saúde Egas Moniz – ESSEM.

Descrição Detalhada do Curriculum Vitae – formação adquirida ao longo do tempo do exercício profissional

A Patologia Clínica é uma área que está em constante evolução. Todos os dias são apresentados novas soluções, quer de instrumentação, metodologias e parâmetros analíticos. Como Técnica Superior de Análises Clínicas e Saúde Pública procuro actualizar-me frequentando cursos e acções de Formação Interna e Externa de forma a adquirir competências na minha área profissional.

Com aproximadamente 15 anos de serviço assisti a inúmeros Congressos, Jornadas, Simpósios, Acções de Formação Interna e Externa, Conferências, Workshops e ainda participei na elaboração de um Estudo e um Poster.

De seguida são apresentadas todas as formações adquiridas ao longo do tempo de exercício profissional:

- Curso de Formação Profissional “ Comunicação e Assertividade”, Centro Garcia de Orta;
- Formação no equipamento HM – JACKarc®; Menarini Diagnósticos, LDA.;
- Jornadas "Qualidade na Análise de Gasimetrias" – Werfen;
- Acção de Formação de Cobas® 6000 <ce> - Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.;
- Acção de Formação Cobas® 6000- Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.;
- Cobas® Infinity - Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.;
- Formação Modular® PPEE- Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.;

- Formação nos Equipamentos da Cadeia de Urinálise Aution® Max 4280 + Sedimax® A. Menarini Diagnostics;
- Formação em Cobas® Integra 800 - Roche Sistemas de Diagnósticos;
- Saúde, Higiene e Segurança dos Profissionais de Saúde - Serviço de Formação, Hospital Garcia de Orta, S.A.;
- Formação Básica de Gem® 4000 marca IL - Izasa Werfen Group;
- Curso “Suporte Básico de Vida” - Serviço de Formação, Hospital Garcia de Orta, S.A.
- Curso “Gestão de Resíduos Hospitalares” - Serviço de Formação, Hospital Garcia de Orta, S.A.
- 1º Congresso Nacional do Laboratório Clínico/First European Joint Congress of EFCC and UEMS;
- Formação de Controlo de Qualidade-Novas Abordagens Bio-Rad Laboratories Lda.;
- Formação Controlo de Qualidade - Conceitos Básicos Bio-Rad Laboratories Lda.;
- Formação de Operação MPA® - Roche Sistemas de Diagnósticos;
- Congresso de Análises Clínicas e Saúde Pública APTAC 2010;
- Apresentação e Avaliação do Sistema IRICELL® 2000 - Izasa Portugal Werfen Group;
- Apresentação do Analisador de Sedimentos Urinários da Marca Sysmex®, modelo UF 1000i – Emílio de Azevedo Campos, S.A.;
- Congresso de Análises Clínicas e Saúde Pública APTAC 09;
- Acção de Formação Variant® II - Hemoglobin Testing System, Bio - Rad Laboratories Lda.;
- Curso “Segurança Contra Incêndios” - Serviço de Formação Profissional, Hospital Garcia de Orta, S.A.;
- Co-Autora da Comunicação Científica PO-173 com o título "Evaluación de la Calidad de los Resultados de VSG en Equipos Automatizados test 1 BCL comparativamente con Vesmatic 6050ª Reunión Nacional de La Asociación Española de Hematología y Hemoterapia Y XXIV Congreso Nacional de La Sociedad Española de Trombosis Y Hemostasia, Murcia (Espanha);
- Acção Formação Modular® PPEE - Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.;
- Acção de Formação em Cobas® e411 - Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.;
- Acção de Formação em Cobas® Integra 800 - Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.;
- Participante Estudo Científico "Test Procedure for Evaluation of the COULTER® LH 700 Series for Reticulocyte Parameter, IZASA Portugal;
- Sistema de Recolha de Sangue Fechado - Primavette® (KABE, NORMAX), onde foram desenvolvidos aspectos como: apresentação das componentes do sistema, correta identificação dos tubos e preparação da Colheita de Sangue;
- Curso “Segurança Contra Incêndios” - Serviço de Formação Hospital Garcia de Orta, S.A.;
- Conferências de Biologia Molecular - Escola Superior de Saúde Egas Moniz;
- XVII Sabatina de Hematologia: Fórum Hematológico, Coimbra;

- Curso "Internet Correio Electrónico" - Serviço de Formação Profissional Hospital Garcia de Orta S.A.;
- *Workshop* de Interpretação de Resultados Clínicos - Izasa Portugal;
- Curso "Segurança, Higiene e Saúde no Trabalho" - Serviço de Formação Hospital Garcia de Orta, S.A.;
- "Programa de Integração ao HGO, S.A." - Serviço de Formação Hospital Garcia de Orta, S.A.;
- Acção formação do Equipamento LH® 750 - Izasa Portugal;
- Participação nas V Jornadas de Análises Clínicas e Saúde Pública;
- XVII Reunião do Grupo Português de Citometria - "Síndromes Mielodisplásicas";
- Curso "Boas Práticas no Trabalho com Computadores" - Serviço de Formação e Aperfeiçoamento Profissional, Hospital de Santa Marta, S.A.;
- Curso "Sensibilização de Segurança Contra Incêndios" - Serviço de Formação e Aperfeiçoamento Profissional, Hospital de Santa Marta, S.A.;
- XI Jornadas de Clínica e Laboratório Baptista Marques Diagnóstica: Imunodeficiências Primárias, Hemopatias Malignas, Mielomas, Amiloidoses, Apoptoses, Doenças Autoimunes, Doenças a Vírus e Bactérias e Certificação/Acreditação de Laboratórios;
- Jornadas Técnicas do Instituto Português do Sangue "A Qualidade em Imunohemoterapia";
- VIII Jornadas de Actualização de Análises Clínicas e Saúde Pública do Centro Hospitalar de Coimbra;
- Congresso Técnico de Análises Clínicas e Saúde Pública – HUC Coimbra 2001;
- VII Jornadas de Actualização de Análises Clínicas e Saúde Pública do Centro Hospitalar de Coimbra;
- Congresso Técnico de Análises Clínicas e Saúde Pública – HUC Coimbra 2000.

Experiência Profissional

A frequência no Curso Bietápico de Análises Clínicas e Saúde Pública possibilitou-me iniciar funções em Abril de 2004 no Centro Hospitalar de Lisboa Central – Hospital de Santa Marta, S.A. com o grau de Bacharelato, enquanto concluí a Licenciatura.

No Hospital de Santa Marta, S.A. desempenhei funções como Técnica de Análises Clínicas e Saúde Pública de 2ª classe no Serviço de Patologia Clínica mais especificamente no Laboratório de Hematologia e integrei a Escala do Serviço de Urgência.

Tanto no laboratório de Hematologia como no de Urgência desempenhei funções inerentes à minha formação profissional nomeadamente Hematologia, Hemóstase (Coagulação), Química Clínica, Imunologia, Microbiologia, Controlo de Qualidade Interno e Externo incluindo Gestão de *Stocks* de Reagentes e ainda Manutenção Preventiva dos Equipamentos instalados. Para além das

tarefas laboratoriais executei também colheitas de produtos biológicos em ambulatório (consultas externas/hipocoagulação) e deslocação às enfermarias.

Em Abril 2005 a Janeiro 2008 iniciei funções no Hospital Garcia de Orta S.A. no Serviço de Patologia Clínica no laboratório de Hematologia como Técnica de Diagnóstico e Terapêutica - 2ª Classe.

Neste serviço estive integrada nas várias áreas nomeadamente Hematologia (Contador Hematológico LH® 750 da Izasa Portugal), hemostase e estudos de coagulação (STA Rack® Roche Diagnósticos), Citometria de Fluxo no estudo das populações linfocitárias tanto no Sangue Periférico como no Lavado Bronco - alveolar (CYTOMICS FC 500 COULTER® PrepPlus2® e COULTER TQ-prep.®). Estive envolvida no Projecto de Automatização da Velocidade de Sedimentação. Executei técnicas de citoquímica e efectuei estudos de hemoglobinopatias. Em paralelo realizei sempre colheitas de fluídos biológicos numa área dedicada às colheitas do Serviço de Patologia Clínica.

No período de Fevereiro de 2008 a Dezembro de 2008 desempenhei funções como Técnica de 2ª Classe no Laboratório de Urgência do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Garcia de Orta, S.A.

Neste serviço executei funções inerentes a minha formação profissional, actuando nas diversas Áreas da Urgência, nomeadamente Hematologia, Bioquímica, Imunologia, Hemóstase, Microbiologia e Gasimetrias. Procedi à Validação Técnica dos Pedidos Analíticos (no período nocturno 00h00 - 08h00) e ainda realizei a Observação Microscópica dos Sedimentos Urinários. Executei Manutenções Preventivas de todos Equipamentos instalados e o seu Controlo de Qualidade Interno. Neste período não efectuei colheitas de amostras biológicas.

De Janeiro de 2009 até a data presente encontro-me a exercer funções no Laboratório Bioquímica - EMTA (Bioquímica Geral, Imunoquímica, Endocrinologia, Marcadores Tumorais e Alergologia do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Garcia de Orta S.A..

Desde Março de 2012 foi estabelecido o conceito "CORE LAB" onde se enquadram 2 laboratórios: "CORE HEMATOLOGIA" (CH) e "CORE BIOQUÍMICA" (CB). Exercendo funções como Técnica de Análises Clínicas e Saúde Pública no Laboratório da Bioquímica manipulo todos os equipamentos que se encontram instalados no CB nomeadamente: Modular® EVO MPA® modular pré-analítico de tratamento das amostras biológicas; Modular® EVO auto analisador com 2 módulos de Bioquímica, 2 de Imunologia e 2 módulos de eléctrodos selectivos; Cobas® 6000 auto analisador com 1 módulo de Bioquímica e 1 módulo de Imunologia; Gem® 4000 equipamento de pH e gases, electrólitos, lactato e co-oximetria; Cobas® 123 equipamento de pH e gases, electrólitos e co-oximetria; Aution MAX AX – 4280 Urinalysis System e SediMax®, cadeia para exame de urina tipo II e sedimento urinário; OSMOMAT® 030 doseamento da osmolalidade sérica e urinária. Além do Core da Bioquímica existe o laboratório de Endocrinologia e o laboratório de Radioimunoensaio. No Laboratório de Endocrinologia trabalho com equipamentos como o Immulite® 2000 autoanalisador de quimioluminescência (testes de alergologia, algumas hormonas e homocisteína); ARKRAY HLA

8180T® aparelho de HPLC usado para a quantificação da Hemoglobina glicada (Hb A_{1c}); SPA plus® aparelho que efectua as cadeias leves livres Kappa e Lambda; MH-JACK arc® (Menarini) determinação da hemoglobina humana nas fezes por neflometria, WIZARD® contador Gama de Radioimunoensaio I¹²⁵; Architect i2000SR® (Laboratório de Imunologia) doseamento de fármacos imunossupressores.

Da minha formação profissional carece a Manipulação, Manutenção, Calibração e Controlo de Qualidade Interno das Técnicas Instaladas nesses Equipamentos além do Carregamento de Reagentes, Consumíveis e retirada de resíduos sólidos/líquidos.

Participo ainda no Controlo de Qualidade Externo - Programas Nacionais e Internacionais que se encontram descritos na Norma NP PAT CLI/Laboratório de Bioquímica 3202.

Das minhas funções fazem parte igualmente a recepção, confirmação do nome do registo com a etiqueta gerada pelo Programa Hospitalar "Sonho" e encaminhamento da Amostra Biológica para o equipamento de destino.

Os exames analíticos efectuados nesses equipamentos são: Bioquímica Geral, Imunoquímica, Marcadores Cardíacos, Fármacos e drogas de abuso, Fármacos Imunossupressores, Doseamentos Endocrinológicos, Marcadores Tumoriais, Doseamentos de Alergologia, Prova de Absorção de D- xilose, Exame sumário da urina tipo II, Doseamentos Bioquímicos em urina de 24 horas e em amostra ocasional, Diagnóstico Imunológico de gravidez, exame bioquímico e citológico de líquido cefalo-raquidiano (LCR), líquidos de cavidades serosas e sinovial, Pesquisa de Sangue Oculto nas fezes e determinação das cadeias leves livres kappa e lambda.

No âmbito dos requisitos de qualidade e segurança para o sangue e componentes sanguíneos faço a determinação do pH do Concentrado Plaquetário.

Para além das tarefas Laboratoriais executo também colheitas de produtos biológicos de utentes provenientes principalmente das consultas externas. No que diz respeito a Plataformas Informáticas trabalho actualmente com o Cobas Infinity® da Roche, um programa informático que abrange todo o fluxo de trabalho desde a recepção dos pedidos através do sistema de prescrição electrónica até ao sistema pré- analítico e analítico do laboratório de Bioquímica. Todo o percurso da amostra e respectivos resultados podem ser visualizados nesse programa. Colaboro ainda na Gestão de *stocks* de Reagentes.

Enquadramento Profissional

O Decreto-Lei nº 564/99 de 21 de Dezembro, dotava os TDT “de um estatuto que melhor evidenciava o papel dos profissionais no sistema de saúde, como agentes indispensáveis para a melhoria da qualidade e eficácia da prestação de cuidados de saúde”, pode ler-se no Capítulo I, Artigo 3º, alínea 2, *“No desenvolvimento das suas funções, os técnicos de diagnóstico e terapêutica atuam em conformidade com a indicação clínica, pré-diagnóstico, diagnóstico e processo de investigação ou identificação, cabendo-lhes conceber, planejar, organizar, aplicar e avaliar o processo de trabalho no âmbito da respetiva profissão, com o objetivo da promoção da saúde, da prevenção, do diagnóstico, do tratamento, da reabilitação e da reinserção.”*, já o Capítulo II, Subcapítulo I – *Profissões e conteúdo funcional* -, Artigo 5º - *Profissões que integram a carreira* -, ponto 1, alínea a), caracteriza a profissão de técnico de análises clínicas e de saúde pública como *“desenvolvimento de atividades ao nível da patologia clínica, imunologia, hematologia clínica, genética e saúde pública, através do estudo, aplicação e avaliação das técnicas e métodos analíticos próprios, com fins de diagnóstico e de rastreio”*.

Segundo o D.L. nº 110/2017 de 31 de agosto, os TDT passaram a ser designados como Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica – TSDT, constatando essa informação no capítulo II (regime da carreira), artigo 3º (exercício profissional), ponto nº 3 *“Integram a carreira de TSDT os trabalhadores cujas funções correspondam a profissões de saúde que envolvam o exercício de atividades técnicas de diagnóstico e terapêutica, designadamente relacionadas com as ciências biomédicas laboratoriais, da imagem médica e da radioterapia, da fisiologia clínica e dos biosinais, da terapia e reabilitação, da visão, da audição, da saúde oral, da farmácia, da ortoprotesia, e da saúde pública”*. (<https://www.aptac.pt/pt/pagina/40/legislacao>, acedido em Agosto de 2018).

Contextualização e Apresentação do Serviço de Patologia Clínica

O Hospital Garcia de Orta (HGO) iniciou a sua actividade em Setembro de 1991, em substituição do antigo Hospital da Misericórdia de Almada/Hospital Distrital de Almada.

Em 2003, como consequência do seu desenvolvimento e grau de diferenciação criado, foi classificado como Hospital Central, o único na margem sul do Tejo. A partir de 2006 e até hoje mantém o estatuto de Entidade Pública empresarial (E.P.E.). (<http://www.hgo.pt/Hospital/Historia.aspx>, acedido em Agosto de 2018).

Actualmente o HGO serve uma população estimada em cerca de 350 mil habitantes dos concelhos de Almada e Seixal. Dispõe de uma lotação de 545 camas, distribuídas por várias Especialidades e Serviços de referência que apoiam regularmente outros hospitais. Dos serviços de referência e especialidades temos como exemplo a Pediatria, Obstetrícia, Cirurgia Vascular, Cardiologia, Hematologia, Endocrinologia, Medicina Nuclear, Reumatologia, Ortopedia, Neurorradiologia, Nefrologia, Neurocirurgia, entre outros. O Hospital conta actualmente com cerca de 2500 funcionários. (<http://www.hgo.pt/Hospital/Historia.aspx>, acedido em Agosto de 2018).

“O HGO é desde 2011 Hospital acreditado pelo Caspe Healthcare Knowledge Systems (CHKS), um dos organismos internacionais de maior prestígio na área da Qualidade em Saúde, ao abrigo do Programa de Acreditação Internacional para Organizações de Saúde do CHKS. No âmbito do seu processo específico de certificação de serviços pela Norma Internacional da Qualidade (ISO 9001:2008), encontram-se certificados pelo CHKS/UKAS, ao abrigo da norma referida, os Serviços de Anatomia Patológica, Bloco Operatório, Esterilização, Gestão Logística e o Serviço de Patologia Clínica”. (<http://www.hgo.pt/Hospital/GestaoQualidade.aspx>, acedido em Agosto de 2018).

“O desenvolvimento gradual do Hospital e as necessidades assistenciais da população que serve, levaram o HGO a disponibilizar ao longo dos anos novos serviços como o transplante renal, a urgência polivalente para toda a Península de Setúbal, o apoio regular da especialidade de Neurocirurgia a vários hospitais do Sul do País e a Unidade de Cardiologia de Intervenção”. (<http://www.hgo.pt/Hospital/Historia.aspx> acedido em Agosto de 2018).

- **Visão:**

“Ser o Hospital de referência para a Península de Setúbal e, em algumas áreas, para o sul do País”. (<http://www.hgo.pt/Hospital/VisaoMissaoValores.aspx> acedido em Setembro de 2018).

- **Missão:**

“Prestar cuidados de saúde diferenciados à população dos concelhos de Almada, Seixal e Sesimbra. O HGO tem ainda por missão desenvolver atividades de investigação e formação, pré e pós graduada, de profissionais de saúde, assim como atividades de ensino em colaboração protocolada com entidades públicas e privadas”. (<http://www.hgo.pt/Hospital/VisaoMissaoValores.aspx>; acedido em Setembro de 2018).

- **Valores:**

“O HGO tem ao longo dos anos interiorizado uma cultura de prestação de serviço público enformada pelos seguintes valores que devem ser potenciados e promovidos: colocação do doente/utente no centro do universo da prestação dos cuidados de saúde, observância de padrões de ética no exercício da atividade hospitalar; equidade no acesso e na prestação dos cuidados de saúde, promoção da saúde, promoção da qualidade, conservação do património e proteção do meio ambiente, eficiência na utilização dos recursos, promover o ensino, a formação e a investigação na área clínica, como condição para uma prática de excelência, promover o desenvolvimento profissional dos seus colaboradores através de uma política de valorização das suas capacidades e da responsabilização por resultados, instituindo uma política de incentivo à produtividade, ao desempenho e ao mérito” (<http://www.hgo.pt/Hospital/VisaoMissaoValores.aspx>; acedido em Setembro de 2018); (<https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/hospital-garcia-de-orta-epe/>; acedido em Setembro 2018).

PARTE II

Serviço Patologia Clínica (SPC)

O Serviço de Patologia Clínica do Hospital Garcia de Orta encontra-se na área de prestação de cuidados, mais precisamente, nos Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica. O Serviço de Patologia Clínica do Hospital Garcia de Orta (HGO) está situado no piso 1 e é constituído por 5 laboratórios principais, sendo a Directora de Serviço a Dra. Olga Maria Torre Carreira. Os Sectores laboratoriais que integram o Serviço de Patologia Clínica são:

- Laboratório de Hematologia, Hemostase, Fibrinólise e Imunofenotipagem;
- Laboratório de Bioquímica – EMTA (Bioquímica Geral, Imunoquímica, Endocrinologia, Marcadores Tumorais e Alergologia);
- Laboratório de Microbiologia, Micobacteriologia e Micologia.
- Laboratório de Imunologia – Auto-imunidade, Serologia bacteriana e viral e Biologia Molecular;
- Laboratório de Urgência. (<http://www.hgo.pt/Servicos/AreasClinicas/PatologiaClinica.aspx>; acedido em Setembro de 2018).

No que diz respeito às colheitas de amostras biológicas o Serviço dispõe de uma área com 6 salas individuais. Em relação ao apoio administrativo possui 2 secretariados, um para a recepção de análises de rotina e outro para a recepção de análises de urgência, provenientes de vários Serviços de Internamento, da Consulta Externa, dos Hospitais de dia, da Urgência Geral e Pediátrica. Disponibiliza ainda 2 Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT) para realizar colheitas nos ACES (Agrupamentos de Centros de Saúde) Almada/Seixal nomeadamente Costa de Caparica, Monte da Caparica, Sobreda e Seixal.

O SPC funciona 24 horas por dia para a recepção de amostras, processamento de produtos microbiológicos, processamento e análise de parâmetros de urgência e funciona nos dias úteis das 8h às 16h, para os parâmetros de rotina.

Desde Março de 2012 foi estabelecido o conceito “CORE LAB” onde se enquadram duas unidades: “Core Hematologia” (CH) e “Core Bioquímica” (CB) com processamento de parâmetros de urgência e rotina.

Laboratório de Bioquímica (Química Clínica)

A Química Clínica é a área da Patologia Clínica que se ocupa do estudo das alterações bioquímicas, funcionais ou estruturais das células, moléculas, tecidos e órgãos do organismo humano^[1].

Muitas das doenças e outras condições debilitantes são manifestações de anormalidades encontradas em genes, proteínas, reacções ou processos bioquímicos. Como exemplo temos o desequilíbrio electrolítico, ingestão ou absorção deficiente de nutrientes, desequilíbrio hormonal, agentes químicos ou biológicos, desenvolvimento de carcinomas entres outros. Actualmente os profissionais da saúde focam os seus esforços em duas vertentes, a compreensão e manutenção da saúde, bem como a compreensão e o tratamento efetivo das doenças. Da mesma forma que os estudos bioquímicos esclarecem muitos aspectos da saúde e da doença, temos o estudo de vários aspectos da saúde e da doença a abrirem novas áreas na bioquímica^[2].

Laboratório de Bioquímica (LB) – EMTA (Bioquímica Geral, Imunoquímica, Endocrinologia, Marcadores Tumorais e Alergologia)

O LB-EMTA rege-se pelas orientações e Normas de Procedimentos Gerais estabelecidas para o Serviço de Patologia Clínica (SPC).

De acordo com as normas do Serviço e Política da Qualidade, este laboratório elabora e revê normas de procedimentos e programas de garantia da qualidade (interno e externo).

A sua actividade desenvolve-se pela realização de diversos estudos, nomeadamente, avaliação citoquímica de Líquidos biológicos, doseamento de componentes do soro e urina (hidratos de carbono, lípidos, lipoproteínas, proteínas, marcadores tumorais, hormonas e anticorpos), sangue total (pH e gases, imunossuppressores e Hb A_{1c}) e plasma (Amónia, ACTH e Renina).

O LB-EMTA está espacialmente distribuído por 3 salas:

- Sala “Core Bioquímica” que está integrada no CORE LAB, onde se realizam os estudos de bioquímica geral, imunoquímica, avaliação citomorfológica de líquidos biológicos, avaliação de pH e gases (partilhado com o Laboratório de Urgência);
- Sala “Endocrinologia 2”, onde se realizam outros doseamentos hormonais e estudos de Alergologia, doseamento de HbA_{1c}, Pesquisa de Sangue Oculto nas fezes (PSOF), doseamento de cadeias leves livres, Imunossuppressores e técnicas manuais;
- Sala de RIA, onde se encontra o contador de RIA e o frigorífico que armazena os *kits* de RIA. Considerada uma zona controlada com dosímetro de área, licenciada pela Direcção Geral de

Saúde desde Julho de 2009 cuja licença de funcionamento (n.º 1164/15) foi renovada em 2015 até 2020.

Fase Pré-Analítica:

A realização das Análises Clínicas implica todo um processo que envolve 3 fases cruciais, a fase pré – analítica, analítica e pós analítica (fig. II.1).



Figura II.1 – As três fases do Processo Laboratorial, (Fonte: Gestão da Fase Pré – Analítica; Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial (SBPC/ML)).

A Fase pré – analítica é uma das mais importantes no processo, pois é onde ocorre a maioria dos erros devido à intervenção humana. Esta inicia-se a partir do pedido médico (requisição) até ao

início do processo analítico, abrangendo a preparação dos utentes/pacientes, colheita/identificação da amostra, manuseamento, triagem das amostras, e ainda o transporte destas. Qualquer erro que ocorra nestas etapas comprometem as fases seguintes. Erros como requisições de exames inapropriados, erro na identificação do tubo, colheita de amostra inadequada (erro na escolha do aditivo, amostra insuficiente ou hemolisada), deficiente acondicionamento, atrasos no transporte de amostras, letra ilegível ou pouco perceptível na requisição dos parâmetros entre outros, põem em causa a credibilidade do laboratório ^[3,4].

Resultados laboratoriais com qualidade exigem boas amostras. A Amostra do paciente/utente/cliente deve ser o mais representativo do seu estado in vivo ^[9]. A frequência e tipo de erros que ocorrem no laboratório devem ser documentados e medidas correctivas devem ser implementados de forma a erradicar as falhas. Estabelecer esta prática nos laboratórios ajudará a garantir a qualidade do atendimento ao paciente ^[4].

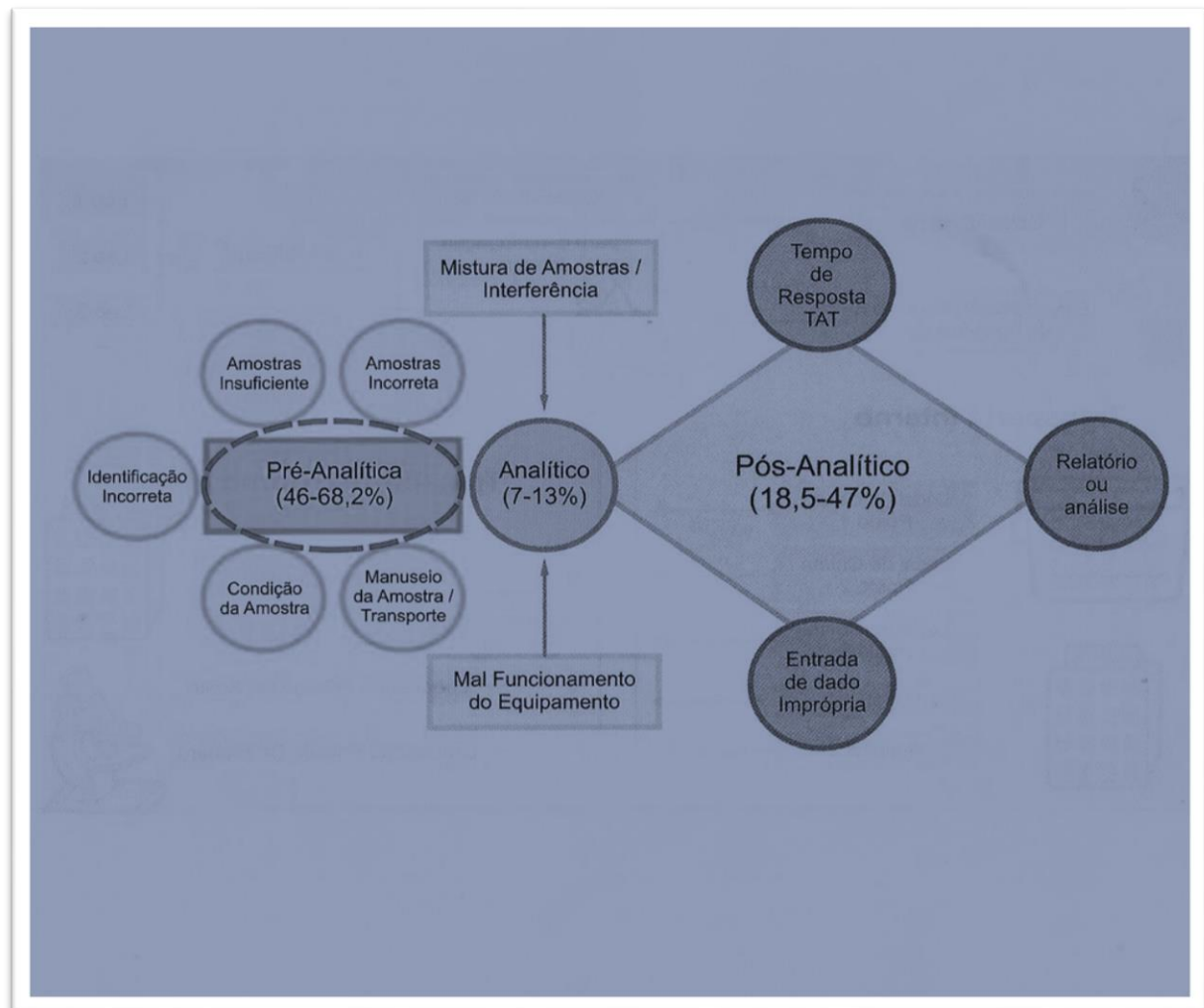


Figura II.2 – Erros associados à Fase Pré – analítica, Analítica e Pós – Analítica, (Fonte: Gestão da Fase Pré – Analítica; Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial (SBPC/ML).

Colheitas de Sangue Venoso Periférico

As colheitas de sangue venoso periférico realizadas no Serviço de Patologia Clínica são da responsabilidade dos Técnicos Superiores de Análises Clínicas e Saúde Pública e fazem parte da minha Rotina Profissional a aproximadamente 14 anos. “Os conhecimentos sobre a colheita de sangue podem ser transmitidos através de cursos Teórico – científicos, enquanto que no dia – a – dia a experiência e a partilha, proporcionam conhecimentos práticos e formas distintas de actuação durante a colheita de sangue”^[5].

O SPC possui duas opções no que diz respeito ao material de colheita venosa, o sistema aberto de agulha e seringa e o sistema fechado. Este último permite uma colheita por vácuo ou como seringa, uma vez que permite puxar o êmbolo manualmente do tubo e possibilita a adaptação agulhas *butterfly* de 21G ou 23G com dispositivo de segurança. Este é o sistema de eleição uma vez que permite uma maior segurança, devido à redução do risco de exposição direta ao sangue, facilita a colheita de múltiplas amostras com uma única punção e em quantidades exatas de sangue para a quantidade de conservante/aditivo presente em cada tipo de tubo ^[6]. (http://www.who.int/infection-prevention/publications/Phlebotomy-portuges_web.pdf, acedido em Agosto 2018).

O facto de o sistema de colheita ser fechado e a agulha *butterfly* possuir um dispositivo de retracção automática constituem importantes vantagens na sua utilização e principalmente na nossa segurança. Todas as amostras de sangue são consideradas potencialmente infecciosas. Os principais perigos são os vírus transmitidos pelo sangue, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B (HBV), o vírus da hepatite C (HCV) e outros. Outras doenças transmissíveis, como a tuberculose (TB), também podem ser transmitidas ^[7].

Os passos mais comuns no processo geral da colheita de amostras são: Identificação positiva do paciente, preparação do material de colheita, preparação do paciente, verificação e selecção da zona de punção; colheita da amostra e identificação amostra ^[5].

A ordem de Colheita por vácuo recomendada pela CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) é:

1. Hemocultura;
2. Tubos de Coagulação (Citrato);
3. Tubo seco sem activador da coagulação;
4. Tubo com gel separador de soro e activador de coagulação;
5. Tubo de heparina com ou sem gel separador de plasma;
6. Tubo de EDTA com ou sem gel separador.

Sala da Unidade “Core Bioquímica” – partilhada com Laboratório de Urgência e Hematologia.

Recepção de amostras biológicas no Core Bioquímica:

Ao laboratório de Bioquímica chegam vários tipos de amostras: urina tipo II, urina ocasional, urina de 24 horas, tubos secos, tubos de EDTA com e sem gel separador e amostras de fezes. Todos os tubos secos (excepto colheitas pediátricas), urina ocasional, urina 24 horas e os tubos de EDTA com gel separador entram no sistema MPA® (Sistema Modular Pré – Analítico EVO). As restantes amostras seguem outros destinos.

MPA® (Sistema Modular Pré – Analítico EVO).

O Sistema MPA consiste num sistema automático controlado por *software* que visa o processamento de amostras de pacientes antes de serem enviadas para análise (Modular®). Este sistema centrifuga e alíquota amostra, conforme necessário, e procede automaticamente à remoção e inserção de tampas dos tubos primários e alíquotas *offline* respectivamente. As alíquotas *offline* são posteriormente identificadas com recurso a um sistema de rotulagem com código de barras. O *Software* operativo, designado por *Total System Manager* (TSM), controla as amostras através do sistema e comunica com o Sistema de Informação Laboratorial (LIS) para determinar como cada amostra deverá ser processada. Ao processar as amostras automaticamente, a complexidade da rotina quotidiana é simplificada e o fluxo de amostras do Laboratório torna-se mais eficiente. Verifica-se uma redução do erro e uma melhoria da segurança graças à redução do contato direto com a amostra biológica. O MPA compreende uma série de módulos independentes através dos quais as amostras dos pacientes vão sendo encaminhadas de forma sequencial e automática. Os módulos são ligados por uma correia rolante designada por linha de transporte principal (CTL), que transporta as *racks* de amostras de um módulo para o outro ^[8].

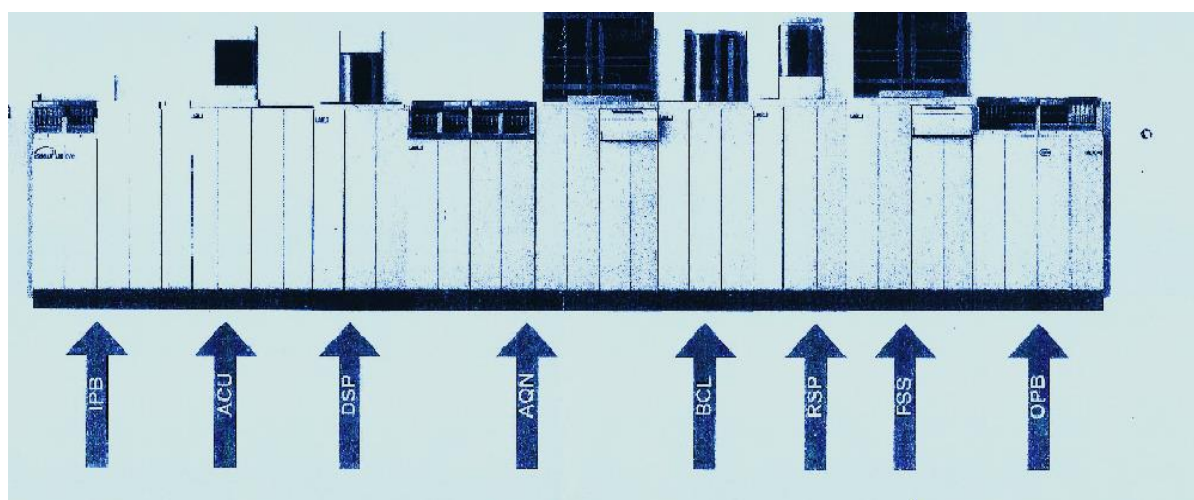


Figura II.3: MPA® - Sistema Modular Pré – Analítico EVO (Fonte: Roche Sistemas de Diagnósticos; MPA – Modular Pre – Analytics; Manual de Operador, Versão do Software 06 – 04 e 06 – 05).

Input Buffer (IPB): as amostras primárias que chegam ao laboratório são colocadas em *racks* e carregadas manualmente pelo operador. O sistema faz a leitura dos códigos de barras das *racks* e amostras. Nesta fase é inquirida a disponibilidade de pedidos ao TSM. Em situações de amostras urgentes o IPB possui uma porta de carregamento STAT, as *racks* carregadas a partir desta porta têm prioridade sobre as *racks* carregadas pela porta de rotina.

Centrifuga Automática (ACU): o ACU retira as *racks* do CTL e carrega-as para a centrífuga. Tem capacidade para 8 *racks* de 5 amostras (40 amostras).

Buffer de Centrifuga Automática (ACB): Módulo de espera de amostras para quando a centrífuga está ocupada.

Descapsulador (DSP): Remove as tampas das amostras dos tubos primários após centrifugação.

Aliquotador (AQN): Separa as alíquotas das amostras para tubos secundários, ou seja, prepara alíquotas para processamento *online* Modular® (cuvetes *Hitachi*) e *offline* (tubos RIA)

Impressora de Código de barras (BCL): cria e procede à rotulagem de tubos secundários *offline* por destino (Bioquímica e Imunologia).

Recapsulador (RSP): introduz tampas aos tubos secundários *offline*.

Ordenador flexível de amostras (FSS): as amostras primárias e as alíquotas *offline* são ordenadas em tabuleiros de acordo com o seu destino: arquivo MPA, suporte Bioquímica e suporte Imunologia.

Output buffer (OPB): módulo de saída de *racks* vazias ou com tubos primários que requerem outro tipo de intervenção.

Sample Buffer/Unidade de ligação ao Modular® Analytics EVO (SBU – MA): as *racks* de alíquotas para processamento *online* que tenham concluído o processamento pré – analítico com êxito são transferidas para o Modular®.

Total System Manager (TSM):

Este *software* monitoriza e controla todo o sistema MPA, incluindo os módulos e quaisquer componentes de linha de ligação. O TSM comunica com o LIS (Cobas® *Infinity*) para receber pedidos de testes e para reenviar resultados com origem em vários processos como por exemplo: estado actual da amostra, resultados de alíquotas fornecidas pelo aliquotador *online* (AQN), resultados de distribuição fornecidos pelo distribuidor de amostras primárias (Arquivo MPA), resultados de distribuição fornecidos pelo Ordenador flexível de amostras (FSS) e resultados de armazenamento fornecidos pelo Output buffer (OPB). O TSM permite executar uma grande variedade de tarefas de configuração como por exemplo, definir grupos de alíquotas, volumes e modos de alíquotas para o módulo do Aliquotador *online* (AQN) ^[8].

Identificação de *Racks* e Amostras

O MPA® utiliza os códigos de barras para identificar a ID de cada *rack* e algumas series de ID são reservadas para serem utilizadas em determinados tipos de *racks*, ou seja, que contenham amostras que não precisam de ir ao módulo de centrífuga e que seguem directamente para a alíquotagem, ou ainda *racks* que contenham tubos de diâmetro e dimensões mais reduzidas^[8].

As amostras primárias são identificadas pelas respectivas etiquetas de códigos de barras geradas pelo Sistema Informático Cobas® *Infinity*. Nas amostras alíquotas para análise *offline* também são colocadas etiquetas de códigos de barras para permitir a identificação da amostra pelo instrumento *offline*. Nas amostras alíquotas para análise *online* (Modular®) não são colocadas etiquetas e a sua identificação é feita através do ID da *rack* e respectiva posição da cuvette na *rack*^[8].

Considerações finais ao uso da Tecnologia MPA (Modular Pre-Analytics)

Ao longo da minha carreira profissional trabalhei com duas realidades distintas, sem e com Sistema Pré – Analítico. O MPA® apresenta muitas vantagens na sua utilização e agiliza muitos dos processos do pré – tratamento da amostra diminuindo consideravelmente a taxa erros associados a esta fase. Maior capacidade de carga de trabalho, menor manipulação da amostra aumentando a segurança do Operador, realiza as alíquotas secundárias automaticamente, etiquetando-as e dispensando um volume exacto de amostra garantindo assim um menor desperdício, erros com misturas e trocas de amostras são reduzidas evitando o pedido de uma nova amostra, redução da área de trabalho e efectivamente existe um controlo maior no percurso da amostra desde a sua entrada no Laboratório até à obtenção do resultado^[9]. Em suma existe uma optimização e racionalização de recursos.

O MPA® é ainda utilizado pelo Laboratório de Imunologia para a separação de amostras que serão encaminhadas para a Biologia Molecular. Os tubos com EDTA gel são introduzidos no pré – analítico já centrifugadas (protocolo especial de centrifugação 2000g durante 5 minutos) e o MPA® está configurado para realizar duas alíquotas secundárias, uma para arquivo de seroteca e outra para efectuar as determinações que estão programadas. A Biologia Molecular determina actualmente o RNA do VHC – Hepatite C, RNA do HIV 1 (carga viral), DNA do VHB – Hepatite B e faz o Estudo da Genotipagem do VHC – Hepatite C.

Os módulos que integram o MPA® são independentes entre si, logo quando um módulo avaria pode ser desactivado, continuando a cadeia a funcionar.

Este equipamento podia ser mais rentabilizado se tivesse outro módulo de centrifugação acoplado, mas o espaço físico do laboratório não o permite.

Fase Analítica

Parâmetros Analíticos efectuados pelo Laboratório BQ – EMTA

- Imunoquímica;
- Marcadores Cardíacos;
- Fármacos e Drogas de abuso;
- Fármacos Imunossupressores;
- Doseamentos Endocrinológicos;
- Doseamentos de Alergologia;
- Marcadores Tumorais;
- Exame sumário de urina;
- Doseamentos urinários (24 horas e Urina ocasional);
- Diagnóstico Imunológico de Gravidez;
- Exame bioquímico e citológico de LCR, líquidos de cavidades serosas e sinoviais;
- Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes – PSOF.

Equipamentos

Modular® EVO Roche

O Modular Chemistry Analyser é um sistema automatizado e controlado por *software* para determinações quantitativas *in vitro* de parâmetros analíticos. Utiliza diferentes tipos de amostra como soro/plasma, LCR, urina e outros líquidos biológicos. É constituído por vários módulos – dois módulos eléctrodo de ião selectivo (ISE), dois módulo de análises fotométricas (P800) e dois módulos de imunologia (E170). Possui uma Unidade Core que transporta todas as amostras desde a zona de entrada ou porta STAT para cada módulo analítico atribuído, até a zona de saída ou área de repetição^[10].

Módulo ISE (Ion-Selective Electrode)

Nos Métodos Potenciométricos mede-se o potencial de uma célula.

A diferença de potencial entre o eléctrodo de medição e o eléctrodo de referência, mergulhados numa solução a analisar (solução do analito/amostra), através da qual não passa corrente (o valor da intensidade de corrente é aproximadamente nulo) permite a medição da concentração de iões de cloro, sódio e potássio.

- Eléctrodo de medição – eléctrodo cujo potencial se mede, e a sua resposta depende da concentração do analito. O seu potencial é proporcional ao logaritmo da concentração do analito.

- **Eléctrodo de referência** – eléctrodo em relação ao qual se mede o potencial do eléctrodo de medição. O seu potencial e temperatura são conhecidos, constantes e completamente independente da composição da solução de analito.

Os dois eléctrodos estão ligados a um voltímetro, que compara o potencial medido pelo eléctrodo de referência com o potencial do eléctrodo de medição. O valor da comparação corresponde à actividade do ião em causa, e este está directamente relacionado com a concentração deste (equação de Nerst) ^[11,12,13].

O Módulo de ISE analisa por potenciometria indirecta os iões de Sódio (Na^+) Potássio (K^+) e Cloro (Cl^-) vulgarmente designado por ionograma.

Módulo P800

Este Módulo de Química utiliza a fotometria para medir as reacções químicas das cuvettes de reacção, através da medição da quantidade de luz que é emitida ao fotómetro. Como metodologias temos a espectrofotometria e a imunoturbidimetria ^[11,12].

- **Fotometria:** medição da intensidade da Luz.
- **Espectrofotometria:** baseia-se na medição da quantidade de luz absorvida por determinada substância de uma solução, num amplo espectro de comprimentos de onda (340nm a 800nm). Dependendo das propriedades de absorção do analito, a luz que não foi absorvida é medida por um fotodetector, que transforma a energia luminosa em eléctrica, estabelecendo uma relação matemática entre a absorvância e a concentração do analito, segundo a Lei de Lambert – Beer. A Lei de Lambert – Beer determina que a concentração de uma substância é directamente proporcional à quantidade de luz absorvida ou inversamente proporcional ao logaritmo da luz transmitida ^[13].
- **Turbidimetria:** mede a redução da intensidade do raio de luz incidente (dispersão e reflexão da luz) à medida que ele passa através de uma solução que contém partículas insolúveis em suspensão ^[13].

Módulo E170

O módulo E170 processa testes imunológicos com base na Eletroquimioluminescência (ECLIA).

- **Quimioluminescência:** emissão de luz produzida durante uma reacção química. Dois produtos químicos reagem para formar um intermediário excitado (de alta energia), que se decompõe libertando parte da sua energia em fótons de luz quando regressa ao seu estado fundamental (estado de energia menor).
- **Electroquimioluminescência:** emissão de luz através de potenciais de oxidação/redução num eléctrodo. Tem como particularidade a utilização de microesferas

magnéticas revestidas com estreptavidina, anticorpos monoclonais biotinilados (vitamina com alta afinidade à estreptavidina) e um complexo anticorpo - ruténio Ru^{2+} . Esta mistura é fixada magneticamente na superfície do eléctrodo e o excesso da reacção é removida através de lavagens. Assim são geradas espécies altamente reativas aquando da formação dos complexos imunológicos, que ao reagirem entre si levam à ativação eléctrica do complexo de ruténio após adição de TPA (Tripropilamina) gerando luz que é diretamente proporcional à concentração do antígeno em estudo.

Exemplo do Fluxo de uma da amostra no Módulo E170:

1. A amostra é pipetada para uma cuvette descartável;
2. Segue-se a incubação com um anticorpo marcado com biotina e outro marcado com Ruténio (Ru^{2+});
3. Forma-se um complexo *sandwich* altamente específico com os locais de ligação do antígeno;
4. As micropartículas paramagnéticas revestidas com streptavidina são adicionadas à cuvette de reacção e ligam-se fortemente à biotina;
5. A mistura é aspirada e transferida para a células de medição;
6. Na célula de medição, as micropartículas são fixadas magneticamente à superfície do eléctrodo;
7. Os elementos que não se ligaram são removidos através de lavagens e nesta fase é adicionado o TPA (tripropilamina) ProCell/ProCell M.
8. O TPA provoca a redução do ruténio inibindo-o de voltar ao seu estado fundamental, o que permite a emissão de um sinal contínuo e rápido.

A luz é medida e o sinal é proporcional à concentração do antígeno em estudo ^[13]. (http://www.rochediagnostics.ch/content/dam/corporate/rochedia_ch/documents/broschueren/professionel_diagnostics/serumarbeitsplatz/technologie/EN_EA_Elecsys_and_ECL.pdf acedido em Setembro 2018); (<https://www.youtube.com/watch?v=58qRrXuQKJo> acedido em Setembro 2018).

Cobas® 6000

O Cobas® 6000 está integrado no CORE LAB e é um equipamento partilhado com o laboratório de Urgência. Consiste num sistema automatizado para determinações quantitativas de parâmetros analíticos. Este rege-se pelos mesmos métodos utilizados no Modular® EVO Roche.

É utilizado pelo Laboratório de Bioquímica na monitorização terapêutica de fármacos (Ácido Valpróico, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Amicacina, Gentamicina, Vancomicina, Digoxina e Teofilina) como também no doseamento do Lítio, Mioglobina e CK – MB. A instalação destas técnicas em simultâneo nos dois equipamentos (Modular® e Cobas® 6000) não se justifica devido ao baixo volume de pedidos. Além destes parâmetros o Cobas® 6000 é ainda utilizado pelo Laboratório

de Bioquímica no doseamento da Insulina, Cyfra 21, AMH (Hormona Anti – Mulleriana) e Vitamina D, por já não existir disponibilidade física nos Módulos E170.

Aution Max® AX – 4280 Urinalysis System e SediMAX® (Menarini)

Cadeia para análise química e sedimento urinário - realiza a análise de “Urina tipo II”.

O exame químico da urina é realizado no equipamento Aution MAX® AX-4280, que utiliza tiras reativas com dez áreas de reagentes para determinação da glicose, proteínas, bilirrubina, urobilinogénio, pH, eritrócitos/sangue, corpos cetónicos, nitritos e leucócitos, por uma base numa calibração, que corrige as interferências provocadas pela cor da urina ^[14].

A leitura das tiras de teste é realizada através do método de Reflectância bicromática. As tiras reativas e secção de compensação são irradiadas com dois raios de diferentes comprimentos de onda e a luz refletida é captada por três detectores.

Como excepção temos a determinação do sangue que utiliza um comprimento de onda único.

A luz irradiada na secção de compensação visa ajustar fatores de interferência como a cor da amostra.

Os valores de reflectância obtidos são comparados com os limites de referência definidos para cada parâmetro e os resultados são dados como qualitativos ou semi-qualitativos.

Princípios dos métodos:

- Glicose: a detecção baseia-se na reacção glicose oxidase – peroxidase – cromogénio.
- Proteínas: este teste baseia-se na reacção de erro da proteína do indicador de pH.
- Bilirrubina: obtém-se uma cor azo castanho-avermelhada através do acoplamento da bilirrubina com um sal de diazónio.
- Urobilinogénio: obtém-se uma cor azo castanho-avermelhada através do acoplamento da bilirrubina com um sal de diazónio.
- PH: o papel de teste contém indicadores que alteram a cor entre pH 4,5 e pH 9.
- Sangue: a detecção baseia-se na actividade da pseudoperoxidase da hemoglobina.
- Cetonas: o teste baseia-se no princípio da reacção legal.
- Nitritos: o teste baseia-se no princípio da reacção de Griess.
- Leucócitos: a detecção baseia-se na actividade da esterase nos leucócitos.

A gravidade/densidade específica é medida pelo método do índice de refração (refractometria por reflexão). Um raio de luz atravessa uma fissura, um sistema de lentes, uma célula do prisma triangular que contém a amostra e, posteriormente passa pelo detetor onde se realiza a medição dos ângulos de refração da luz. O índice de refração é alterado conforme a densidade da amostra. A medição da cor/tonalidade é obtida por Reflexão da Luz empregando quatro

comprimentos de onda diferentes. A turvação da urina é obtida pela análise da dispersão da luz pelo método de turbidimetria ^[15,16].

Após realização do exame químico, as amostras de urina são enviadas para o equipamento SediMax® para análise do sedimento urinário.

Este analisador automático baseia-se no método de microscopia manual, através de um slide especial descartável. O SediMax® homogeneiza, pipeta e centrifuga um volume de 200µl de amostra durante 10 segundos a 2000 rpm, formando-se o sedimento urinário no fundo do slide. A câmara digital, através do microscópio incorporado, fotografa quinze campos visuais do sedimento, sendo as imagens avaliadas por um *software* específico capaz de as identificar:

- RBC – eritrócitos;
- WBC – leucócitos;
- HYA – cilindros hialinos;
- EPI – células epiteliais escamosas;
- NEC – células epiteliais não escamosas (células epiteliais de transição e tubulares renais);
- BAC – bactérias;
- YEA – leveduras;
- CRY - cristais (oxalato de cálcio, ácido úrico e trifosfatos);
- MUC – muco;
- SPRM – espermatozóides ^[17].

Urina Ocasional e Urina 24 horas:

Amostra Ocasional: Creatinina, Ureia, Sódio, Potássio, Cálcio, Fósforo, Proteínas (turbidimetria), Albumina (Imunoturbidimetria), Amilase, Ácido úrico, Osmolalidade urinária, Creatinúria/Proteinúria e Albuminúria/Creatinúria;

Amostra de urina de 24 horas: depuração da Creatinina, Creatinina, Ureia, Sódio, Potássio, Cálcio, Fósforo, Proteínas (turbidimetria), Albumina (Imunoturbidimetria) e Ácido úrico.

Osmomat® 030 (Gonotec) – Osmómetro Crioscópico Automático.

O Osmomat 030 determina a osmolalidade no soro, plasma, urina e noutros líquidos biológicos através da medição do ponto de congelação. A diminuição do ponto de congelação será proporcional à concentração de partículas na amostra.

A Osmometria assenta em 4 princípios essenciais. Quando um soluto é dissolvido num solvente (água no caso de sistemas biológicos) ocorrem as seguintes alterações nas propriedades da solução:

- A pressão osmótica do sistema será aumentada.
- Em qualquer temperatura, a pressão de vapor da solução será diminuída abaixo da do solvente puro.
- O ponto de ebulição será elevado.
- O ponto de congelamento da solução será diminuído.

Teste de gravidez *One Step Rapid Test* da Healgen®

A hCG (Hormona Gonadotrofina Coriônica humana) é uma glicoproteína produzida pela placenta aquando de uma gravidez, e a sua concentração aumenta com a evolução desta, sendo excretada pela urina. Numa gravidez normal a hCG pode ser detectada na urina e no soro 7 a 10 dias após a concepção, fazendo desta hormona um marcador por excelência para a detecção precoce da gravidez (sensibilidade 10 mIU/ml). É um teste rápido, qualitativo, baseado num ensaio imunocromatográfico que utiliza anticorpos conjugados específicos para esta hormona. Este teste tem duas linhas indicativas de resultado. A linha teste que contém um anticorpo monoclonal anti – hCG fixado na membrana, e como conjugado, um segundo anticorpo ligado a um corante insolúvel, o ouro coloidal (rosa) revelador da interacção antígeno – anticorpo. O teste é considerado válido quando na linha de controlo se visualiza uma linha colorida indicativa de quantidade adequada de volume de amostra e procedimentos técnicos corretos ^[18,19].

Immulite® 2000XPI (Siemens):

O Immulite® 2000 é um equipamento que executa imunoensaios pelo método de quimiluminescência (CMIA), utilizando, como fase sólida, esferas de poliestireno revestidas com anticorpos específicos para o parâmetro em estudo. As esferas são dispensadas para cuvetes de reacção, é pipetada a amostra e o anticorpo marcado com fosfatase alcalina (conjugado). A quantidade de fosfatase alcalina ligada é directamente proporcional (para um ensaio de *sandwich*) ou inversamente proporcional (para um ensaio competitivo) à concentração do parâmetro na amostra do doente. Após a incubação sucede-se quatro lavagens e a separação da mistura da esfera através da rotação da cuvette a alta velocidade no seu eixo vertical, o que promove a remoção do líquido. Este líquido é recolhido numa câmara, havendo a separação entre a fase líquida e a fase sólida (ligada). À esfera seca (com o complexo primário e o anticorpo conjugado) adiciona-se um substrato quimiluminescente (luminogénico), que reage com a fosfatase alcalina e, consequentemente, permite a emissão de luz (detectada pelo fotomultiplicador), sendo proporcional à concentração do analito na amostra. Na reacção luminogénica o substrato (um fosfato de dioxetano adamantil) é desfosforilado num intermediário instável pela fosfatase alcalina ligada à esfera. O intermediário instável decompõe-se rápido e espontaneamente, emitindo fotão de luz. A quantidade de luz emitida é directamente proporcional à quantidade de fosfatase alcalina ligada ^[20].

As Técnicas que se encontram instaladas no Immulite® 2000Xpi são:

- IgE Total
- AlaTOP Allergy Screen
- Allergen-Specific IgE
- Growth Hormone (GH)
- IGF-I
- ACTH
- Homocysteine
- Androstenedione
- Péptido – C

SPA_{plus}® (The Binding Site):

Sistema totalmente automatizado para determinação da concentração de proteínas específicas (antigénio) pelo método de turbidimetria. Permite o doseamento de cadeias leves livres κ (kappa) e λ (lambda). Numa cuvette de reacção é pipetada a amostra em estudo e uma solução que contém o anticorpo apropriado (reagente com látex de poliestireno revestido de anticorpos policlonais mono – específicos). Um feixe de luz passa pela cuvette e à medida que a reacção antigénio – anticorpo ocorre, a luz vai sendo progressivamente difundida, enquanto se forma o complexo imunitário insolúvel. A luz difundida é monitorizada pela medição do decréscimo da intensidade da luz incidente. O anticorpo da solução encontra-se em excesso, pelo que a quantidade de complexo formado é proporcional à concentração do antigénio. Inicialmente são testados uma serie de calibradores com concentrações conhecidas de antigénio de forma a construir a curva de calibração da luz difundida versus concentração de antigénio. As leituras dos nossos controlos de qualidade interna, externa e amostras são efectuadas nessa curva. A quantificação das cadeias leves livres no soro auxilia no diagnóstico e monitorização do Mieloma Múltiplo, neoplasias linfocíticas, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidose AL, doenças de deposição de cadeias leves e doenças do tecido conjuntivo, tal como o lúpus eritematoso sistémico (LES) ^[21].

HA-8180T® (Arkray):

A HbA_{1c} (hemoglobina Glicada) é uma glicoproteína que resulta de uma reacção não enzimática e irreversível entre a glicose plasmática e o grupo amina terminal (N-terminal) de um resíduo de valina da cadeia β da hemoglobina (glicação) formando uma base Schiff. Esta molécula sofre um rearranjo, produzindo uma cetoamina estável, o produto de Amadori, também conhecido de HbA_{1c}. Em adultos normais temos aproximadamente 97% de HbA ($\alpha_2\beta_2$), 2,5% de HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$), e 0,5% de HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Através de análise cromatográfica da HbA identifica-se uma variedade de outras hemoglobinas: HbA_{1A}, HbA_{1B} e HbA_{1C} ^[22,25].

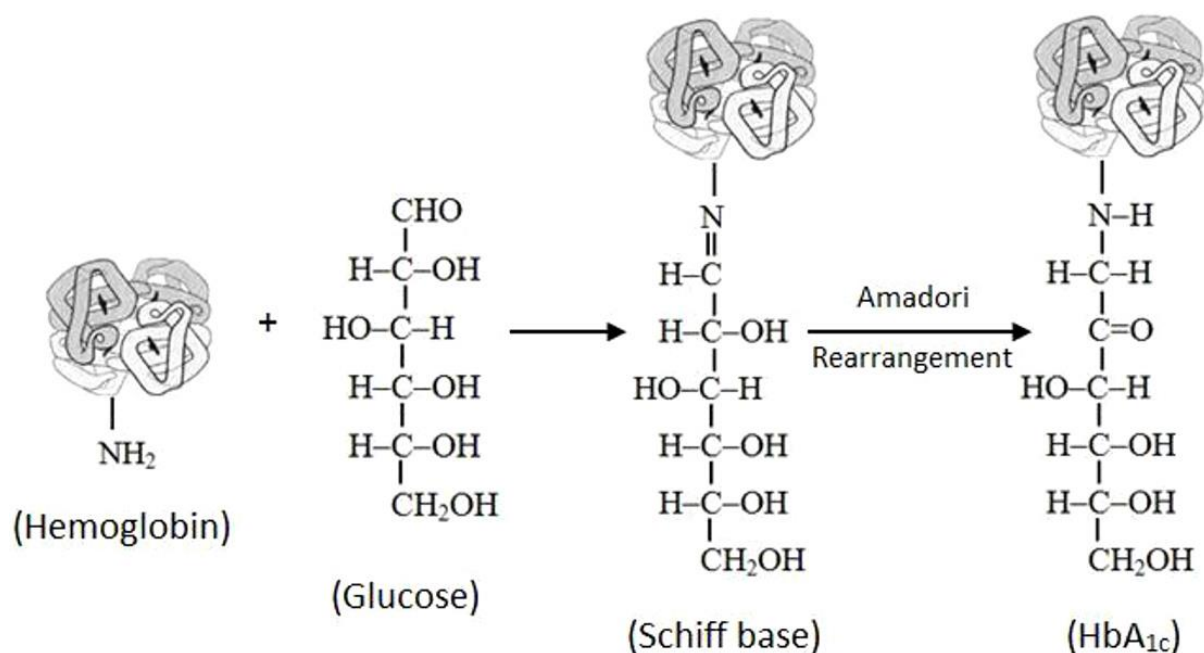


Figura II.4: Formação de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) a partir da ligação da glicose à hemoglobina. Fonte: Sherwani, S. I., Khan, H. A., Ekhezaimy, A., Masood, A., & Sakharkar, M. K. (2016). Significance of HbA_{1c} Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. Biomarker insights, 11, 95-104. Doi:10.4137/BMI.S38440.

O processo de glicação da hemoglobina depende da concentração da glicose plasmática a que os glóbulos vermelhos são expostos, integrada ao longo do tempo de semi-vida destas células. A formação da hemoglobina glicada é uma parte normal do ciclo da função fisiológica e constitui um indicador de grande utilidade clínica, refletindo a glicemia média nas últimas 8 a 12 semanas, atendendo a que o tempo médio de vida dos eritrócitos é de 120 dias (2 a 3 meses). Está amplamente aceite a utilização da HbA_{1c}, quer como índice de glicemia média, quer como preditor do risco de desenvolver complicações crônicas da diabetes ou de complicações relacionadas com a gravidez e parto nas mulheres com diabetes prévia à gravidez. A maioria das sociedades científicas emitiu diretrizes sobre o tratamento da diabetes, sendo o valor da HbA_{1c} o parâmetro utilizado como instrumento de monitorização da terapêutica, levando ao seu ajuste, se o seu valor não estiver dentro dos objetivos preconizados para cada doente ^[23,25].

Para a quantificação em percentagem ou mmol/mol (Tabela II.1) é utilizada o método por HPLC (High performance liquid chromatography), cromatografia líquida de alta – eficiência. Este método utiliza como fase estacionária uma coluna de troca iónica – catiónica que se encontra a uma temperatura constante de 37°C. As hemoglobinas carregadas positivamente diferem entre si, sendo que a HbA_{1c} contém um número menor de cargas positivas relativamente à HbA e esta diferença permite uma ligação menos eficiente à fase estacionária e, consequentemente, a eluição é mais rápida e o tempo de retenção é menor. As medições são feitas em dois comprimentos de onda 420 nm e 500 nm ^[22,24].

Tabela II.1 – Valores de Referência Hemoglobina Glicada. Fonte: Cobas® Infinity Serviço Patologia Clínica HGO.

Hemoglobina Glicada	Valores de Referência
Padronização DCCT	4.8% – 6.0%
Padronização IFCC	29 mmol /mol – 42 mmol/mol

MH-JACK® arc (Menarini):

Este equipamento utiliza a tecnologia FIT (*Fecal immunochemical tests*), para a quantificação da concentração da hemoglobina em amostras de fezes através de um método de nefelometria de esfera de integração.

Princípio do Método:

- O ensaio inicia-se com a aspiração de 90µl do reagente látex Extel HemoAuto HS pela pipeta de reagente numa cuvette de reacção de uso único; Esta suspensão de latex está sensibilizada com anticorpos policlonais anti hemoglobina humana.
- É adicionado 190µl do tampão Extel HemoAuto.
- É pipetado 20µl da suspensão de amostra fecal para a solução prévia e dá-se início à reacção.
- Na presença de hemoglobina na amostra, ocorre uma reacção de aglutinação das partículas de látex, levando a uma mudança na turbidez da suspensão (formação de imuno – complexos).
- São realizadas duas medições fotométricas no detetor da esfera de integração
- O cálculo da concentração de hemoglobina obtém-se recorrendo a uma curva de calibração Master de 7 pontos previamente calculada ^[26].

A determinação de hemoglobina humana nas fezes (PSOF) é importante no rastreio do cancro colo-retal nos pacientes ^[27].

Architect® i2000SR (Abbot):

Partilhado com o Laboratório de Imunologia, para determinação do antígeno do carcinoma das células escamosas (SCC) e fármacos imunossupressores (Tacrolimus, Sirolimus e Ciclosporina) este equipamento tem por base a metodologia CMIA (Imunoensaio de Micropartículas por Quimioluminescência). Este método baseia-se na ligação do analito com as moléculas de captura (micropartículas paramagnéticas) correspondentes (anticorpo, antígeno ou partícula viral), formando um imunocomplexo. O conjugado marcado com acridíno quimioluminescente é dispensado ligando-se ao imunocomplexo. Numa fase seguinte é adicionado uma solução ativadora (hidróxido de sódio), que promove a oxidação do acridíno e a consequente formação de um intermediário excitado, N – metilacridona, que liberta energia à medida que volta ao seu estado fundamental. A emissão de luz por quimioluminescência é medida de modo a quantificar a concentração do analito ^[19,28].

1470 Wizard™ (Wallac) - Contador Gama:

As técnicas de RIA (radioimunoensaio) permitem a quantificação de anticorpos ou de antígenos através da utilização de moléculas de antígeno ou anticorpos marcados com radioisótopos. O rádio nucleótido – I^{125} é o radioisótopo mais usado devido à sua semi-vida de 57,5 dias. A unidade de radioactividade medida é o Becquerel (Bq). No doseamento da Testosterona Livre, 17-OH Progesterona e Aldosterona Sérica é utilizado o método de ensaio com antígeno marcado do tipo competitivo: quantidades fixas de antígenos marcados radioactivamente vão competir com o antígeno em estudo pelos locais de ligação dos anticorpos que compõem a fase sólida. A concentração do anticorpo específico e do antígeno marcado é fixo e quando o equilíbrio da reacção é atingido, é removido os conjugados não reativos. O valor de radioactividade obtida é inversamente proporcional à concentração do antígeno na amostra. Pela metodologia de IRMA (imunorradiométrico) é doseado a Renina. Este ensaio baseia-se na utilização de 2 anticorpos monoclonais específicos para o analito pelo método de *sandwich*, sendo a radioactividade medida directamente proporcional à concentração da Renina ^[13,19].

O Cálculo da concentração é feito através da curva de calibração.

Lista Completa dos Parâmetros/Equipamentos e Métodos**Proteínas**

Tabela II.2 – Proteínas e respectivos métodos. Adaptado de informação incluída no Kit de Reagente de Roche®; Binding Site® e Siemens ®.

PARÂMETRO	MÉTODO
Albumina (Modular®)	Colorimétrico - verde de bromocresol
Proteínas Totais (Modular®)	Colorimétrico - Método Biureto
IgA, IgG, IgM (Modular®)	Imunoturbidimetria
Fracções do Complemento C3 e C4 (Modular®)	
Cadeias leves κ e λ totais (Modular®)	
Cadeias leves livres κ e λ (SPA®_{plus})	
Alfa 1 Antitripsina (Modular®)	
Beta 2 Microglobulina (Modular®)	
Mioglobina (Cobas® 6000)	
Proteína C Reactiva (Modular®)	
Pré-Albumina (Cobas® 6000)	
Haptoglobina (Modular®)	
Ceruloplasmina (Modular®)	
N-terminal pro péptido natriuretico tipo b - NT pro-BNP (Modular®)	ECLIA (electroquimioluminescência)
Procalcitonina (Modular®)	
Troponina T hs (Modular®)	
Homocisteína (Immulate®)	CLIA (imunoensaio com tecnologia de quimioluminescência)

Interesse Clínico:

Albumina: A albumina é a proteína circulante mais abundante no plasma de indivíduos saudáveis (3,5 a 5g/dl) e representa aproximadamente 50% do total de proteínas. É uma pequena proteína globular (peso molecular: 66,5 kDa), consistindo de uma única cadeia de 585 aminoácidos organizados em três domínios homólogos repetidos (locais I, II e III), cada um dos quais compreende dois subdomínios separados (A e B). Em condições fisiológicas normais cerca de 10 a 15 gramas de albumina são produzidos no fígado pelos hepatócitos, com nenhum ou muito baixo armazenamento intracelular. A sua síntese é estimulada por hormonas, como a insulina, o cortisol e hormona do crescimento, enquanto é inibida por substâncias pró-inflamatórias, incluindo interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α 1,2^[29]. O diagnóstico de hiperalbuminémia ocorre em situações de desidratação e hipoalbuminémia em patologias relacionadas com o fígado ou do rim. A hipoalbuminémia ocorre em

muitas doenças, sendo causada por diversos factores: síntese deficiente devido a insuficiência hepática ou em consequência de captação proteica reduzida; catabolismo elevado provocado por lesões tecidulares (queimaduras graves) ou inflamação; má-absorção de aminoácidos (doença de Crohn); proteinúria em consequência de síndrome nefrótica; perda de proteínas através das fezes (doença neoplásica). A determinação da albumina permite a monitorização da suplementação dietética (ex.: alimentação parentérica) num doente controlado e funciona também como um excelente teste da função hepática ^[30,31].

Na doença de Crohn o sistema imunológico reconhece o revestimento do trato digestivo como estranho e o ataca, causando inflamação ^[32].

Proteínas Totais: Diagnóstico e tratamento de várias doenças que envolvem o fígado, rins, medula óssea, perturbações metabólicas e nutricionais. As proteínas plasmáticas são sintetizadas sobretudo no fígado, células plasmáticas, gânglios linfáticos, baço e medula óssea. Em condições patológicas, tanto a concentração de proteínas totais como a percentagem representada por fracções individuais pode apresentar desvios significativos dos valores normais e em situações de disfunção hepatocelular há um declínio dos níveis de proteínas plasmáticas. A hipoproteïnemia pode ser causada por doenças e perturbações como a perda de sangue, caquexia aftosa, síndrome nefrótica, queimaduras graves e Kwashiorkor ^[33]. Situações de hiperproteinemia estão presentes em doenças como, por exemplo, o mieloma múltiplo ^[34]. Podem observar-se alterações no valor das proteínas totais no caso de cirrose hepática, glomerulonefrite, síndrome nefrótica, hepatite aguda, lúpus eritematoso e ainda em determinadas inflamações agudas e crónicas ^[33].

A doença de Kwashiorkor (dieta deficiente em proteínas) caracteriza-se por um edema generalizado e hepatomegalia ^[35,36].

Cadeias leves κ e λ totais: A determinação das várias quantidades dos diferentes tipos de cadeias leves é um auxiliar no diagnóstico de mieloma múltiplo, neoplasias linfocitárias, macroglobulinemia de Waldenström e doenças do tecido conjuntivo, como a artrite reumatóide ou o lúpus eritematoso sistémico ^[37]. O mieloma múltiplo é um tumor hematológico que é caracterizado pela proliferação descontrolada de células plasmáticas e um volume significativo de cadeias leves livres séricas, que podem causar insuficiência renal aguda devido à precipitação intratubular, resultando em nefropatia. A insuficiência renal aguda é uma complicação que pode surgir em mais de 20% dos pacientes com mieloma múltiplo, metade dos quais necessitará de diálise ^[38]. A macroglobulinemia de Waldenström é um linfoma linfoplasmocitário caracterizado pela acumulação de células monoclonais na medula óssea e nos tecidos linfáticos periféricos, associada à produção monoclonal maligna de imunoglobulina M (IgM) no soro ^[39,40].

Imunoglobulinas IgA: Pode ocorrer um aumento dos níveis policlonais da IgA nas hepatopatias crónicas, infecções crónicas, perturbações auto-imunes (artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico) e sarcoidose ^[33]. A IgA está elevada na síndrome de Wiskott-Aldrich que é uma doença rara ligada ao cromossomo X causada por mutações no gene *WASP* (que codifica uma

proteína citoplasmática necessária à sinalização normal das células B e T) e é caracterizada por ocorrência de trombocitopenia, eczema e uma maior susceptibilidade à infecção ^[41,42]. Observa-se uma redução da síntese da IgA em imunodeficiências adquiridas e congénitas, nas gastroenteropatias com perdas proteicas, alergias, infecções do sistema respiratório, doenças auto-imunes ^[43]. Na gamaglobulinemia de tipo Bruton encontramos uma mutação da tirosina quinase B, enzima importante no desenvolvimento e função de células B e consequentemente uma redução na síntese de IgA ^[44].

Imunoglobulinas IgG. A IgG é a única imunoglobulina que consegue atravessar a barreira placentária e proporcionar uma protecção imunológica passiva ao feto e ao recém-nascido ^[45]. Pode verificar-se um aumento da IgG policlonal no lúpus eritematoso sistémico, nas hepatopatias crónicas (hepatite infecciosa e cirrose de Laennec), nas doenças infecciosas e na fibrose cística. A IgG monoclonal aumenta no mieloma IgG. Observa-se uma redução da síntese da IgG em imunodeficiências adquiridas e congénitas e nas deficiências selectivas da subclasse da IgG, como a agamaglobulinemia de tipo Bruton. Observa-se uma diminuição das concentrações da IgG nas enteropatias com perdas proteicas, na síndrome nefrótica e através da pele dos queimados. Verifica-se um aumento do metabolismo da IgG na síndrome de Wiskott-Aldrich, na distrofia miotónica e com os anticorpos anti-imunoglobulina. A determinação da IgG no líquido cefalorraquidiano (LCR) é utilizada para avaliação de infecções envolvendo o sistema nervoso central (SNC), neoplasias ou doenças neurológicas primárias (em particular, a esclerose múltipla). Podem ocorrer concentrações mais elevadas de IgG no LCR devido a uma maior permeabilidade da barreira hematoencefálica ou à produção de IgG local/intratecal, ou devido a ambas ^[33,46,47].

Imunoglobulinas IgM: A IgM é o primeiro anticorpo específico a aparecer no soro após a infecção. É capaz de activar o complemento e, assim, ajudar a matar as bactérias. Depois de a infecção ter passado, os níveis de IgM descem a uma velocidade relativamente rápida quando comparada com a IgG. Este facto é utilizado com bons resultados no diagnóstico diferencial das infecções agudas e crónicas, através da comparação dos títulos da IgM e da IgG específicos. Se a IgM prevalecer, a infecção é aguda, ao passo que se a IgG predominar, a infecção é crónica (p. ex., rubéola, hepatite viral). Observa-se um aumento dos níveis da IgM policlonal nas infecções virais, bacterianas e parasíticas, hepatopatias, artrite reumatóide, escleroderma, fibrose cística e dependência de heroína. A IgM monoclonal aumenta na macroglobulinemia de Waldenström. Observa-se uma redução da síntese da IgM nas síndromes de imunodeficiência adquirida e congénita. Devido ao aparecimento lento da síntese da IgM, a concentração de IgM no soro dos bebés é mais baixa do que nos adultos ^[33,46].

C3 e C4: proteínas de fase aguda que integram o sistema do complemento na resposta a situações Inflamatórias ou infecciosas. No lúpus sistémico eritematoso, glomerulonefrite membrana – proliferativo, doenças inflamatórias angiodermia hereditárias, anemia hemolítica auto – imune, artrite reumatóide, endocardite bacteriana subaguda, sépsis bacteriana ou infecções parasitárias ^[48,49,50,51].

Alfa 1 Antitripsina: diminuição em doenças genéticas hepáticas e pulmonares. Aumento na fase aguda de infecções ou inflamação, tumores malignos, traumatismos e gravidez. Suspeita-se de uma deficiência aguda hereditária da $\alpha 1$ -antitripsina nos casos de hepatite neonatal, acompanhada por cirrose hepática progressiva nos primeiros anos da infância. Também se suspeita deste problema quando ocorre enfisema pulmonar grave nos adultos devido a prevalência de elastase leucocitária, que pode causar uma degradação proteolítica não-restrita das células do parênquima pulmonar [52,53,54].

Beta 2 – Microglobulina (B2MIC): diagnóstico de artrite reumatóide, infecções, doenças renais e doenças auto-imunes. Aumento no soro nas glomerulopatias, tubulopatias, insuficiência renal e amiloidose. Marcador tumoral do mieloma múltiplo, linfoma de células B e leucemia linfocítica crônica. [55,56,57].

Mioglobina: presente tanto no músculo cardíaco como esquelético. Na lesão destes músculos ocorre a sua libertação na corrente sanguínea. Aumenta no enfarte agudo do Miocárdio, traumatismo muscular, síndrome de Crush, miopatia, esforço/tensão muscular, estado de choque, rabdomiólise ou diminuição da eliminação devido a insuficiência renal [58,59,60].

Proteína C Reactiva: marcador inflamatório associada a lesão, infecção, cirurgia ou proliferação neoplásica. A medição das alterações da concentração da PCR proporciona informações úteis, em termos de diagnóstico, para avaliar quão aguda e quão grave é uma doença. Permite também a avaliação da gênese da doença. A persistência de uma concentração sérica elevada de PCR é, normalmente, um sinal de prognóstico grave, que geralmente indica a presença de infecção não controlada [61].

Pré-Albumina: também denominada de transtirretina tem uma semi – vida de 2 a 3 dias sendo considerado um indicador de proteína mais sensível na monitorização do estado e suporte nutricional (ex. anorexia, doentes gastrostomizados, carcinoma do esófago etc.). Os níveis séricos da pré – albumina diminuem também nas lesões hepáticas agudas devido à actuação da citocinas inflamatórias [62,63,64].

Haptoglobina: diminuição na hemólise intravascular. A hemoglobina livre liga-se à haptoglobina formando um complexo que posteriormente é removido pelo fígado levando a redução da haptoglobina plasmática muitas vezes para níveis indetectáveis [65,66].

Ceruloplasmina: diminuição na doença de Wilson (degeneração hepatolenticular). A doença de Wilson é uma doença genética autossômica recessiva que afecta o transporte celular do cobre. A mutação do gene ATPase 7B localizado no cromossoma 13 leva a redução da excreção do cobre pelas vias biliares e inibe a ligação do cobre à ceruloplasmina (glicoproteína de transporte: cada molécula de ceruloplasmina liga – se a 6 iões de cobre formando-se a apoceruloplasmina). O Cobre acumula-se em vários órgãos principalmente no fígado, cérebro e córnea comprometendo as suas

funcionalidades. Diminuição na síndrome de Menke, insuficiência hepática e síndrome de perda de proteínas. Aumento nas reacções de fase inflamatórias agudas e crónicas ^[67,68].

N-terminal pro péptido natriurético tipo b - NT pro-BNP: forma biologicamente inactiva (N – terminal) do pro - BNP é secretado pelos ventrículos cardíacos em condições em que ocorre a expansão do volume ventricular e sobrecarga de pressão nas paredes dos ventrículos. Valores aumentados no enfarte agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca ^[69].

Procalcitonina: a PCT apresenta-se aumentada em doentes com sépsis bacteriana, especialmente sépsis grave e choque séptico. A PCT é considerada um marcador de prognóstico de suporte à previsão de resultados em doentes com sépsis. Na pancreatite aguda, verificou-se que a PCT era um indicador fiável da gravidade e de complicações maiores. Em doentes com infecções nosocomiais do tracto respiratório ou pneumonia associada à ventilação mecânica, a PCT tem sido proposta como orientação a seguir para ponderar a necessidade de tratamento antibiótico e para monitorizar o êxito do tratamento ^[70,71,72,73].

Troponina T hs: é libertada na corrente sanguínea algumas horas após o enfarte agudo do miocárdio ou dano isquémico (estreitamento da artéria coronária conduz à diminuição do fluxo sanguíneo). A Troponina T é um marcador de prognóstico independente que permite prever a evolução a curto, médio e até mesmo longo prazo dos doentes com síndrome coronária aguda ^[74,75].

Homocisteína: é um aminoácido intermediário formado pela conversão da metionina em cisteína. Valores elevados estão presentes na doença cardiovascular (aterosclerose prematura grave), tromboembolismo arterial e venoso ^[76,77].

Enzimas

Tabela II.3 – Enzimas e respectivos métodos. Adaptado de informação incluída no Kit de Reagente Roche®.

PARÂMETRO	MÉTODO
Alanina-Aminotransferase – ALT (Modular®)	Cinética Enzimática U.V.
Aspartato-Aminotransferase – AST (Modular®)	
Creatina-Quinase CK (Modular®) e CK-MB (Cobas® 6000)	
Lactato Desidrogenase – LDH (Modular®)	
ECA (Modular®)	
Amilase (Modular®)	Colorimétrico Enzimático
Pseudocolinesterase (Cobas® 6000)	
Gama-Glutamiltransferase – GGT (Modular®)	
Fosfatase Alcalina – FA (Modular®)	

Interesse Clínico:

Alanina-Aminotransferase – ALT: indicador de doença do parênquima do fígado, hepatite, cirroses e hepatite vírica ^[78,79].

Aspartato-Aminotransferase – AST: diferenciação e monitorização de doenças hepatobiliares, enfarte do miocárdio, lesão do músculo – esquelético e lesões orgânicas ^[78,80,81].

Creatina-Kinase CK e CK-MB: diagnóstico e tratamento de enfarte agudo do miocárdio, indicador mais sensível de lesões musculares e distrofia muscular progressiva de Duchenne e Becker ^[82,83].

Lactato Desidrogenase – LDH: auxiliar no diagnóstico e tratamento de acidose láctica e distúrbios metabólicos, drogas ou toxinas. As determinações da LDH são realizadas para o diagnóstico e tratamento de hepatopatias como hepatite viral aguda, cirrose e carcinoma metastático do fígado, cardiopatias como enfarte do miocárdio e tumores renais e pulmonares ^[84].

ECA (Enzima Conversora da Angiotensina): controlo da pressão arterial, insuficiência cardíaca, diabetes tipo I, diabetes tipo II e nefropatia diabética ^[85]. O sistema renina-angiotensina desempenha um papel importante na regulação da fisiologia renal, cardíaca e vascular, e sua ativação é central em muitas condições patológicas comuns, incluindo hipertensão, insuficiência cardíaca e doença renal. Os inibidores da ECA demonstraram efeitos anti-hipertensivos e anti – proteinúricos e atrasam a progressão da doença renal porque bloqueiam o efeito da angiotensina II, provocando a dilatação dos vasos sanguíneos, reduzindo a pressão arterial ^[86]. A inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA) é uma chave crucial na terapia médica da insuficiência cardíaca com disfunção sistólica ^[87].

Amilase: aumentada na pancreatite aguda e outras doenças pancreáticas. A amilase sérica aumenta entre 6 a 12 horas após o início de um episódio de pancreatite aguda, tem uma semi – vida curta de aproximadamente 10 horas e, em crises mais ligeiras, retorna aos seus valores normais num período de três a cinco dias. A elevação da amilase sérica acima de três vezes o limite superior do normal apresenta sensibilidade para o diagnóstico de pancreatite aguda ^[88,89].

Pseudocolinesterase: avaliação no acompanhamento de pacientes com intoxicação por insecticidas. Os organofosforados e carbamatos são utilizados como insecticidas em todo o mundo. Os organofosfatos e carbamatos são potentes inibidores da colinesterase e após exposição cutânea, inalação ou ingestão, inibem a colinesterase eritrocitária e diminuem os níveis da colinesterase sérica ^[90].

Gama-Glutamiltransferase – GGT: obstrução biliar intra – hepática ou pós – hepática, hepatite infecciosa, pancreatite aguda e crónica e avaliação e monitorização do abuso de ingestão alcoólica ^[91,92,93].

Fosfatase Alcalina – FA: encontra-se elevada nas alterações do metabolismo ósseo (Doença de Paget), Hiperparatiroidismo primário (Doença de Reckling – Hausen), doenças obstrutivas do pâncreas, icterícia obstrutiva e problemas hepáticos ^[84,94].

Hidratos de Carbono

Tabela II.4 – Hidratos de Carbono e respectivos métodos. Adaptado de informação incluída no Kit de Reagente Roche® e A. Menarini ®.

PARÂMETRO	MÉTODO
Glucose (Modular®)	Enzimático U.V. Hexoquinase
Provas de Tolerância à Glucose Oral (Modular®)	
Hemoglobina A _{1c} (HA-8180T®)	HPLC (cromatografia líquida de alta performance)

Interesse Clínico:

Glucose/Provas de Tolerância à Glucose Oral e Hemoglobina A_{1c}: diagnóstico e monitorização de Diabetes Mellitus, hipoglicemia neonatal, hipoglicemia idiopática, carcinoma das células dos ilhéus do pâncreas e Diabetes Gestacional ^[84,95,96,97].

Compostos Nitrogenados não proteicos

Tabela II.5 – Corpos Nitrogenados não proteicos e respectivos métodos. Adaptado de informação incluída no Kit de Reagente Roche ®.

PARÂMETRO	MÉTODO
Ácido Úrico (Modular®)	Colorimétrico Enzimático – uricase peroxidase
Amónia (Cobas® 6000)	Cinética Enzimática U.V.
Creatinina (Modular®)	Colorimétrico Cinético - Método Jaffé
Ureia (Modular®)	Cinética Enzimática U.V. com Urease

Interesse Clínico:

Ácido úrico: Diagnóstico e tratamento de diversas perturbações renais e metabólicas (Gota), tratamento de doentes a receber fármacos citotóxicos (quimioterapia). A nefropatia aguda por ácido úrico é caracterizada por insuficiência renal (oligúrica ou anúrica aguda) devido à precipitação de ácido úrico dentro dos túbulos. Isso ocorre mais frequentemente devido à produção e excreção aumentada de ácido úrico em pacientes com linfoma, leucemia ou doença mieloproliferativa

particularmente após as sessões de quimioterapia ou de radiação terem provocado um aumento da lise celular^[98,99].

Amônia: Nas crianças, a hiperamonemia pode ser provocada por deficiências hereditárias das enzimas do ciclo da ureia, ou adquirida através de doença hepática aguda (como acontece no síndrome de Reye) ou crônica (como acontece na cirrose). Nos adultos, os níveis elevados de amônia podem ser um auxiliar no diagnóstico de insuficiência hepática ou de encefalopatia hepática com origem em doenças hepáticas avançadas, como é o caso da hepatite viral ou da cirrose^[100,101,102,103]. A síndrome de Reye é uma encefalopatia que progride rapidamente apresentando disfunção hepática, que geralmente começa vários dias após aparente recuperação de uma doença viral, especialmente varicela ou influenza A ou B^[102].

Creatinina: diagnóstico e tratamento de doenças renais; útil na avaliação de função glomerular e monitorização da diálise renal^[84,104,105].

Ureia: Este teste é frequentemente usado em conjunção com a determinação de creatinina para o diagnóstico diferencial de hiperuremia pré-renal (descompensação cardíaca, desidratação e aumento do catabolismo das proteínas), hiperuremia renal (glomerulonefrite, nefrite crônica, rins poliquísticos, nefroesclerose, necrose tubular) e hiperuremia pós-renal (obstrução das vias urinárias)^[84,105].

Lípidos e Lipoproteínas

Tabela II.6 – Lípidos e Lipoproteínas e respectivos métodos. Adaptados de informação incluída no Kit de Reagente Roche®.

PARÂMETRO	MÉTODO
Colesterol Total (Modular®)	Colorimétrico Enzimático
Colesterol Lipoproteína De Baixa Densidade – LDL (Modular®)	
Colesterol Lipoproteína De Alta Densidade – HDL (Modular®)	
Triglicéridos (Modular®)	

Interesse Clínico:

Colesterol Total: avaliação do risco de doenças cardiovasculares, estudo de hiperlipemias e perturbações do metabolismo lipídico e lipoproteico^[106,107].

Colesterol Lipoproteína De Baixa Densidade – LDL: avaliação do risco de doenças cardiovasculares^[106,107].

Colesterol Lipoproteína De Alta Densidade – HDL: avaliação do risco de doenças cardiovasculares e monitorização de indivíduos durante o tratamento. Concentrações elevadas de colesterol HDL são protectoras contra as doenças coronárias, enquanto concentrações reduzidas deste colesterol, especialmente em conjunto com triglicéridos elevados, aumentam o risco cardiovascular ^[108].

Triglicéridos: estudo das hiperlipemias e doenças metabólicas. Diagnóstico e tratamento de doentes com diabetes mellitus, nefrose, obstrução hepática, alterações do metabolismo dos lípidos e outras doenças endócrinas ^[84,109].

Derivados do Catabolismo da Hemoglobina

Tabela II.7 – Derivados do Catabolismo da Hemoglobina e respectivos métodos. Adaptados de informação incluída no Kit de Reagente Roche®.

PARÂMETRO	MÉTODO
Bilirrubina Total (Modular®)	Colorimétrico - sal diclorofenildiazonio
Bilirrubina Direta (Modular®)	Colorimétrico - Jendrassik-Grof

Interesse Clínico:

Bilirrubina total e direta: diagnóstico de doença hepática, obstrução das vias biliares e doenças hemolíticas ^[110,111,112].

Electrólitos

Tabela II.8 – Electrólitos e respectivos métodos. Adaptados de informação incluída no Kit de Reagente Roche® e Gonotec®.

PARÂMETRO	MÉTODO
Cloro (Modular®)	Potenciometria indirecta
Potássio (Modular®)	
Sódio (Modular®)	
Determinação Osmolalidade sérica e urinária (Osmomat®)	Osmometria de congelação

Interesse Clínico:

Cloro, Potássio e Sódio: O sódio é o principal catião extracelular e tem como função manter a distribuição dos fluidos e a pressão osmótica. Entre as causas da diminuição dos níveis de sódio

encontram-se os vômitos ou a diarreia prolongados, a diminuição da reabsorção nos rins e a retenção de líquidos excessivos. As causas mais comuns do aumento de sódio incluem a perda excessiva de líquidos, a ingestão elevada de sal e o aumento da reabsorção renal. O potássio é o principal catião intracelular e é crucial para a actividade celular neurológica e muscular. Entre as causas de diminuição dos níveis de potássio encontra-se a redução da ingestão de potássio na alimentação ou a perda excessiva de potássio do organismo devido a diarreia, vômitos prolongados e o aumento da excreção renal. O aumento dos níveis de potássio pode ser causado por desidratação ou choque, queimaduras graves, cetoacidose diabética e retenção de potássio pelos rins. O cloreto é o principal anião extracelular e serve para regular o equilíbrio da distribuição de fluidos extracelulares. À semelhança dos outros iões, as causas comuns de diminuição do cloreto incluem a redução da sua ingestão nos alimentos, os vômitos prolongados e a redução da reabsorção renal, assim como algumas formas de acidose e alcalose. Regista-se um aumento dos valores de cloreto nos casos de desidratação, insuficiência renal, algumas formas de acidose, ingestão elevada de cloreto nos alimentos ou por via parentérica e envenenamento com salicilato ^[84].

Osmolalidade sérica e urinária: no sangue é útil para identificar a causa de hiponatrémia; na urina permite avaliar a concentração renal e testar a capacidade de filtração renal ^[13,113,114,115].

Iões Inorgânicos

Tabela II.9 – Iões Inorgânicos e respectivos métodos. Adaptados de informação incluída no Kit de Reagente Roche ®.

PARÂMETRO	MÉTODO
Cálcio (Modular®)	Colorimétrico ponto final – complexona de o-cresolftaleína
Fósforo (Modular®)	Fosfomolibdato U.V. de ponto final
Magnésio (Modular®)	Colorimétrico de ponto final - azul de xilidilo

Interesse Clínico:

Cálcio: diagnóstico de doenças ósseas ou doença renal crónica. O teste é usado para o diagnóstico e monitorização da hipocalcemia (deficiência de cálcio) e hipercalcemia (excesso de cálcio) no soro. A grande importância da determinação do cálcio na urina reside na diferenciação entre hipercalciúria e hipocalciúria e no esclarecimento da nefrolitíase ^[116].

Fósforo: alteração da função renal ou da paratiróide. Um aumento do nível de fósforo provoca uma redução do nível de cálcio. O mecanismo é influenciado por interações entre a PTH e a vitamina D. O hipoparatiroidismo, a intoxicação por vitamina D e a insuficiência renal associada a

uma redução da taxa de filtração glomerular do fosfato provocam hiperfosfatemia. A hipofosfatemia ocorre no raquitismo, hiperparatiroidismo e síndrome de Fanconi^[117,118,119].

Magnésio: baixos níveis associam-se a insuficiência renal, diabetes, alcoolismo, pancreatite, doenças da tireóide e da paratireóide^[120].

Fármacos

Tabela II.10 – Fármacos e respectivos métodos. Adaptados de informação incluída no Kit de Reagente Roche® e Abbott®.

PARÂMETRO	MÉTODO
Amicacina (Cobas® 6000)	Imunoensaio – KIMS (interacção de micropartículas numa solução)
Carbamazepina (Cobas® 6000)	
Digoxina (Cobas® 6000)	
Fenitoina (Cobas® 6000)	
Fenobarbital (Cobas® 6000)	
Gentamicina (Cobas® 6000)	
Teofilina (Cobas® 6000)	
Vancomicina (Cobas® 6000)	
Ácido Valpróico (Cobas® 6000)	Imunoensaio Enzimático
Paracetamol (Cobas® 6000)	
Ciclosporina (Architect®)	CMIA (imunoensaio quimioluminescência por Micropartículas (CMIA))
Sirolimus (Architect®)	
Tacrolimus (Architect®)	
Everolimus (Modular®)	ECLIA
Lítio (Cobas® 6000)	Colorimétrico enzimático

Interesse Clínico:

Amicacina: antibiótico utilizado no tratamento de infecções bacterianas. A sua monitorização permite obter uma terapêutica ideal com uma toxicidade mínima^[121].

Carbamazepina: fármaco anticonvulsivante e antiepiléptico; monitorização terapêutica^[122].

Digoxina: fármaco glicosídeo utilizado no tratamento de doentes com insuficiência cardíaca congestiva^[123].

Fenitoina: fármaco anticonvulsivante e também antiarrítmico usado na epilepsia^[124].

Fenobarbital: fármaco anticonvulsivante e sedativo^[125].

Gentamicina: monitorização e tratamento de infeções bacterianas. Em doentes com lesões renais pré-existentes ou que receberam gentamicina por longos períodos de tempo ou em doses superiores ao intervalo terapêutico, é possível o desenvolvimento de deficiências auditivas e/ou nefrotoxicidade. Assim, é fundamental o controlo dos níveis de pico e de vale da gentamicina para prevenção destas complicações graves, com o ajuste da administração da dose conforme indicado [126,127].

Teofilina: fármaco broncodilatador vastamente utilizado no tratamento de doentes com asma, apneia (asfixia temporária) e outras doenças pulmonares obstrutivas [128].

Vancomicina: monitorização e tratamento de infeções bacterianas provocadas por organismos Gram-positivos, principalmente *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA), *Streptococcus*, *Enterococcus* ou *Staphylococcus* negativos para coagulase, particularmente em doentes alérgicos a antibióticos β -lactâmicos [129,130,131].

Ácido Valpróico: fármaco anticonvulsionante de largo espectro [132].

Paracetamol/Acetaminofeno: O acetaminofeno é um analgésico e antipirético largamente utilizado, presente numa série de produtos de venda livre e produtos sujeitos a receita médica. Quando consumido em quantidades de sobredosagem, o acetaminofeno pode causar lesões hepáticas e renais graves ou morte [133,134].

Ciclosporina, Sirolimus, Tacrolimus e Everolimus: monitorização de imunossuppressores nos transplantados [135,136].

Lítio: O lítio é largamente utilizado no tratamento da psicose maníaca – depressiva. As concentrações de lítio são determinadas principalmente para garantir que o doente está a cumprir o tratamento e para evitar intoxicações [137,138].

Eixo Hipotálamo- Hipofisário

Tabela II.11 – Eixo Hipotálamo – Hipofisário, parâmetros e respectivos métodos. Adaptados de informação incluída no Kit de Reagente Roche® e Siemens®.

PARÂMETRO	MÉTODO
Folículoestimulina – FSH (Modular®)	ECLIA
Hormona Luteínica – LH (Modular®)	
Prolactina (Modular®)	
Tireoestimulina – TSH (Modular®)	
Adrenocorticotrofina – ACTH (Immulite®)	CLIA (imunoensaio com tecnologia de quimioluminescência)
Hormona de Crescimento – GH (Immulite®)	
Somatomedina - IGF1 (Immulite®)	

Interesse Clínico:

FSH e LH: perturbações funcionais no sistema hipotálamo – hipófise – gónadas e em patologias como ovários poliquísticos e menopausa ^[84,139].

Prolactina: diagnóstico de ciclos anovulatórios, amenorreia, hiperprolactinémia, galactorreia, ginecomastia e azoospermia. Papel importante no diagnóstico de cancro da mama e em caso de tumores da hipófise ^[140].

TSH: diagnóstico e tratamento de patologias da tiróide. Hipotiroidismo, hipertiroidismo, Tiroidite entre outros ^[141,142,143,144,151].

ACTH: útil no diagnóstico diferencial da doença de Cushing, tumores da hipófise secretora de ACTH autónoma, hipotuitarismo com deficiência de ACTH e síndrome de ACTH ectópico. Doença de Addison (insuficiência primária Adrenal) ^[145,146,147].

GH: diagnóstico do tratamento de várias formas de secreção inapropriada de hormonas do crescimento. As desordens clínicas de hiposecreção incluem nanismo, síndrome de Prader–Willi e crescimento potencial não obtido. A hipersecreção é associada com o gigantismo e a acromegalia ^[148,149].

IGF1: No diagnóstico das anomalias do crescimento, os doseamentos de IGF-I são um indicador útil da secreção da hormona de crescimento (GH). O doseamento de IGF-I é também útil no estabelecimento de alterações do estado nutricional ^[149,150].

Função Tiróidea

Tabela II.12: Função Tiróidea, parâmetros e respectivos métodos. Adaptados de informação incluída no Kit de Reagente Roche®.

PARÂMETRO	MÉTODO
Triiodotironina - T3 - Total e Livre (Modular®)	ECLIA
Tiroxina - T4 Total e Livre (Modular®)	
Tiroglobulina (TG) (Modular®)	
Ac. Anti-Tiroglobulina - Anti-TG (Modular®)	
Ac. anti-Peroxidase específica da tiróide - Anti-TPO (Modular®)	
Autoanticorpos anti-receptor da tireoestimulina – TRAbs (Modular®)	

Interesse Clínico:

T3 total e livre: regula o estado da tiróide e doenças provocadas pelo défice de iodo. No que diz respeito ao T3 livre é importante na diferenciação da forma de hipertiroidismo e monitorização de terapêutica anti – tiróidea [84,151].

T4 total e livre: indicações sobre o estado da tiróide na detecção de hipertiroidismo, hipotiroidismo primário e secundário e monitorização da terapêutica de supressão da TSH [84,151].

TG: a análise é aplicada principalmente no seguimento pós-operatório de pacientes com carcinoma diferenciado da tiróide. Numa tiroidectomia total a concentração é muito baixa ou indetectável [84,152,153].

Anti – TG e Anti – TPO: diagnóstico de doença auto – imune da tiróide. Concentrações elevadas de anticorpos anti-Tg juntamente com anti-TPO indicam tiroidite com infiltração linfocítica crónica (doença de Hashimoto) [154].

TRABs: detecção ou exclusão de hipertiroidismo auto-imune e monitorização da terapêutica seguida pelos pacientes com doença de Graves [155].

Função Paratiróide

Tabela II.13 – Função Paratiróide, parâmetros e respectivos métodos. Adaptado de informação incluída no Kit de Reagente Roche®.

PARÂMETRO	MÉTODO
Paratormona intacta – PTHi (Modular®)	ECLIA
Vitamina D (Modular®)	ECLIA

Interesse Clínico:

PTH: A PTH provoca, juntamente com a vitamina D e a calcitonina, a mobilização de cálcio e de fosfato no sistema esquelético e aumenta a absorção de cálcio no intestino, assim como a eliminação de fosfatos através dos rins. A concentração do nível de cálcio no sangue é garantida pela acção conjunta da PTH e da calcitonina. A secreção de PTH é inibida pelas elevadas concentrações de cálcio e promovida pelas baixas concentrações, mantém constantes o nível de cálcio no sangue. Uma alteração na sua secreção provoca aumento (hipercalcemia) ou a diminuição (hipocalcemia) do nível de cálcio no sangue [156,157].

Vitamina D: A deficiência de vitamina D é uma causa comum de hiperparatireoidismo secundário, é essencial para a saúde dos ossos e nas crianças uma deficiência grave pode dar origem a malformações ósseas (raquitismo) ^[156,157,158,159].

Função Pancreática Endócrina

Tabela II.14 – Função Pancreática Endócrina, parâmetros e respectivos métodos. Adaptado de informação incluída no Kit de Reagente Roche® e Siemens®.

PARÂMETRO	MÉTODO
Insulina (Cobas® 6000)	ECLIA
Péptido C (Immulin®)	CLIA

Interesse Clínico:

Insulina: determinação em doentes com sintomas de hipoglicémia e podem ser úteis na classificação de diferentes tipos de diabetes ^[160].

Péptido C: diagnóstico diferencial de hipoglicémia, as determinações do Péptido-C podem ser utilizadas para complementar as medições de insulina ^[160].

Função Supra – Renal

Tabela II.15 – Função Supra – Renal, parâmetros e respectivos métodos. Adaptado de informação incluída no Kit de Reagente Roche® e Siemens®, Beckman Coulter® e Cisbio Bioassays®.

PARÂMETRO	MÉTODO
Cortisol sérico (Modular®)	ECLIA
Sulfato dehidroepiandrosterona - DHEA-S (Modular®)	
Delta-4-Androstenediona (Immulin®)	CLIA
Aldosterona sérica (1470 Wizard™)	RIA
Renina plasmática (1470 Wizard™)	

Interesse Clínico:

Cortisol sérico: diagnóstico da função ou disfunção da supra – renal, hipófise e do hipotálamo. Na sobreprodução de cortisol na síndrome de Cushing's, deficiência da excreção esteróide supra-renal na doença de Addison ^[161,162].

DHEA – S: marcador no despiste de hirsutismo e virilismo ^[163].

Delta-4-Androstenediona: O seu interesse clínico resulta do facto de ser frequentemente elevada em casos de crescimento anormal do cabelo (hirsutismo) e na virilização ^[164].

Aldosterona sérica: é uma hormona importante na regulação da tensão arterial e constitui mais recentemente uma ferramenta importante no desenvolvimento e progressão da insuficiência cardíaca ^[165].

Renina Plasmática: valores elevados provocam hipertensão e maior risco de doença cardiovascular ^[166].

Eixo Hipotálamo-Hipófise- Gónadas

Tabela II.16 – Eixo Hipotálamo – Hipófise – Gónadas, parâmetros e respectivos métodos. Adaptado de informação incluída no Kit de Reagente Roche®, Beckman Coulter® e DAsource ImmunoAssays®.

PARÂMETRO	MÉTODO
Estradiol (Modular®)	ECLIA
Progesterona (Modular®)	
Testosterona Total (Modular®)	
Hormona anti-Mulleriana – AMH (Cobas® 6000)	
Testosterona Livre (1470 Wizard™)	RIA
17-OH Progesterona (1470 Wizard™)	

Interesse Clínico:

Estradiol: avaliação de problemas da fertilidade no eixo gónadas-hipotálamo-hipofisário e acompanhamento da terapêutica de fertilidade e a determinação do tempo de ovulação no âmbito da fertilização *in vitro* ^[167,168].

Progesterona: diagnóstico e auxílio na fertilidade, detecção da ovulação e avaliação da fase lútea ^[167,168,169].

Testosterona: nas mulheres auxilia no diagnóstico do síndrome androgénico, dos ovários poliquísticos (síndrome de Stein-Leventhal) e quando existe suspeita de tumor dos ovários ou das supra-renais, hiperplasia das supra-renais ou insuficiência ovariana. A testosterona é determinada nos homens quando se suspeita de uma diminuição da produção da testosterona, como por ex. no hipogonadismo, na terapêutica com estrogénios, nos casos de aberrações cromossómicas (como o síndrome de Klinefelter) e na cirrose hepática ^[170,171,172].

Hormona anti – Mulleriana: membro da família do TGFb (transforming growth factor b) permite a avaliação da reserva ovária. Os seus níveis séricos reflectem o somatório dos folículos em crescimento. A partir da puberdade, um pequeno grupo de folículos inicia o processo de

recrutamento e maturação folicular de forma a promover o crescimento de folículos antrais para posterior selecção do folículo dominante – o folículo de *Graaf*. A HAM está ausente nos folículos primordiais sendo apenas detectável nas células da granulosa dos folículos primários após o início da maturação folicular. O nível da AMH diminui gradualmente com a idade tornando-se indetectável na menopausa ^[173,174,175].

Testosterona livre: hipogonadismo (défice de androgénios nos homens) e nas mulheres ovários poliquísticos e hirsutismo ^[176].

17-OH Progesterona: diagnóstico de hiperplasia congénita da suprarrenal ^[177].

Marcadores Tumorais

Tabela II.17 – Marcadores Tumorais e respectivos métodos. Adaptado de informação incluída no Kit de Reagente Roche®, Abbott® e Siemens®.

PARÂMETRO	MÉTODO
α-Fetoproteína (AFP) (Modular®)	ECLIA
β-hCG (Modular®)	
CA 125 (Modular®)	
CA 15-3 (Modular®)	
CA 19-9 (Modular®)	
CEA (Modular®)	
Enolase neuroespecífica – NSE (Modular®)	
Antigénio Específico da Próstata - PSA Total (Modular®)	
PSA Livre (Modular®)	
Fragmento de citoqueratina - Cyfra 21-1 Cobas® 6000)	
SCC (Architect®)	CMIA
Calcitonina (Immulin®)	Quimiluminescência

Interesse Clínico:

α – Fetoproteína: Auxiliar no tratamento de pacientes com tumores das células germinais não-seminomatosos e Carcinomas Hepatocelulares ^[178,179].

Beta – hCG total: diagnóstico de carcinoma (tumores de células germinativas testiculares) e avaliação da progressão de uma gravidez ^[180,181,182].

CA 125: Detecção e monitorização da terapêutica do cancro epitelial do ovário ^[183,184].

Ca 15 – 3: detecção precoce e monitorização do cancro da mama nos estádios II e III ^[185,186].

CA 19 – 9: diagnóstico diferencial e monitorização de doentes com adenocarcinoma do pâncreas ^[187,188,189].

CEA: A principal indicação para as determinações do CEA é o seguimento e a monitorização da terapêutica em doentes com carcinoma colo-rectal. Quando associado a outros marcadores tumorais é considerado um marcador complementar dos carcinomas da mama, pulmão, ovário, estômago, pâncreas, tiróide e fígado ^[190,191]. Gastrite, úlcera péptica, diverticulite, doença hepática, doença pulmonar obstrutiva crónica, diabetes, estados inflamatórios agudos e crónicos também podem aumentar os valores de CEA séricos ^[191].

NSE: monitorização da terapêutica e da evolução de doentes com carcinoma brônquico das células pequenas e neuroblastomas ^[192,193].

PSA T: as concentrações elevadas de PSA no soro são geralmente indicadoras de patologia da próstata (prostatite, hiperplasia benigna, carcinoma e traumatismo perineal) ^[194].

PSA Livre: diferenciação entre cancro da próstata e uma patologia benigna ^[194].

Cyfra 21 – 1: principal indicação do teste CYFRA 21-1 é a monitorização da evolução do carcinoma pulmonar das células não pequenas (*non-small cell lung cancer*) ^[195].

SCC: detecção do antígeno do carcinoma das células escamosas em neoplasias do colo do útero, pulmão e laringe ^[196,197,198].

Calcitonina: é uma hormona peptídica composta por 32 aminoácidos produzida pela tiróide. A Calcitonina é um biomarcador específico do Carcinoma medular da tiróide presente nas células parafoliculares ou células C. O seu doseamento é igualmente importante na Osteoporose e doença de Paget pois tem como função diminuir a concentração de cálcio e impedir a atividade dos osteoclastos ^[199,200,201,202].

Alergologia

Tabela II.18 – Alergologia, parâmetros e respectivos métodos. Adaptado de informação incluída no Kit de Reagente Siemens®.

PARÂMETRO	MÉTODO
IgE Total (Immulin®)	CLIA
AlaTop: mistura de alérgenos inalantes (Immulin®)	
FP5: mistura de alérgenos alimentares (Immulin®)	
IgEs Específicas (Immulin®):	
Ácaros d1: <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	
d2: <i>Dermatophagoides farinae</i>	
Gramíneas g3: <i>Dactylis glomerata</i>	
g5: <i>Lolium perenne</i>	
Ervas w6: <i>Artemisia vulgaris</i>	
w19: <i>Parietaria officinalis</i>	
Árvores t9: <i>Olea europaea</i>	
t16: <i>Pinus strobus</i>	
Epitélios e1: Pêlo de gato	
e2: Pêlo de cão	
e78: Penas de periquito	
Alergénios f1: Clara de ovo	
Alimentares f76: α-Lactalbumina	
f77: β-Lactoglobulina	
f78: Caseína	
Alergénios ocupacionais: K82: látex	

Interesse Clínico:

IgE Total e IgEs específicas: diagnóstico de alergias. O nível de IgE Total aumenta com o número de alergias que o paciente tem e com o grau de sensibilização aos alérgenos relevantes [203,204].

Parâmetros avaliados nos líquidos orgânicos

Exame citoquímico compreende:

- Observação macroscópica: São observados os seguintes parâmetros, principalmente nos casos dos líquidos cefalorraquidianos: Aspecto, Cor;
- Análise química;

- Densidade: A densidade dos líquidos é medida por refractometria.

LCR – Líquido cefalorraquidiano

- Avaliação bioquímica: Glicose, Proteínas totais, Adenosina Desaminase (ADA), Enzima Conversor Angiotensina (ECA) e os marcadores tumorais α -Feto proteína (AFP), Gonadotrofina Coriônica Humana (β -hCG) e Antígeno Carcinoembrionário (CEA);
- A contagem celular efectua-se em câmara (Nageotte) após diluição com solução de Turk (1:1). Caso a contagem seja >5 leucócitos/ μL , é feita a contagem diferencial pós citocentrifugação da amostra e corada por metodologia Wright (Aerospray Pro[®]).

Líquido pleural e ascítico:

- Avaliação bioquímica: Glicose, Proteínas totais, Desidrogenase Láctica (LDH), Colesterol, Amílase, ADA, Marcadores Tumorais como o Antígeno cancerígeno 125 (CA 125) e o CEA quando necessário, eventualmente Triglicéridos quando tem aspecto quiloso.
- Contagem celular é efectuada no contador celular do Lab. de Urgência (UniCel[®] DxH800) em programa de contagem de líquidos. Quando a contagem celular é >300 cél./ μL no líquido ascítico ou >1000 cél./ μL no líquido pleural ou sempre que se justifique, é feita a contagem diferencial após citocentrifugação ou por estiramento em lâmina.

Líquido sinovial

- Avaliação bioquímica: Glicose, Proteínas totais, LDH, Ácido úrico;
- A contagem celular efectua-se em câmara (Neubauer). Caso a contagem seja superior a >200 cél./ μL , é feita a contagem diferencial leucocitária pós citocentrifugação de uma pequena quantidade de amostra ou por esfregaço e corada por Wright (Aerospray Pro[®]).

Líquido pericárdico

- Avaliação bioquímica: Glicose, Proteínas totais, LDH, Colesterol, eventualmente Triglicéridos quando tem aspecto quiloso;
- Contagem celular.

Garantia e Gestão da Qualidade

O LB-ETMA no cumprimento da garantia da qualidade dos serviços que presta ao médico prescritor e ao utente, mantém um Sistema da Qualidade, onde estão envolvidos os cuidados com as fases pré-analítica, analítica e pós-analítica, vigilância de regras do CQI e participação nos Programas de AEQ.

Avaliação Interna da Qualidade

O LB-EMTA tem manuais de colheita, transporte de amostras e procedimentos disponíveis para consulta dos colaboradores.

A avaliação começa pela correcta identificação da amostra, apreciação da qualidade da amostra e o tubo onde se encontra, avaliação macroscópica e correcta conservação (quando aplicável).

Diariamente realiza-se o Controlo de Qualidade Interno (CQI) dos parâmetros efectuados nos equipamentos ou por método manual/semi - automatizado usando amostras controlo (preparações comerciais de concentrações conhecidas).

Os equipamentos disponibilizam gráficos de Levey-Jennings, onde são aplicadas regras de Westgard, para avaliar a imprecisão e inexactidão dos resultados dos controlos utilizados e proceder à sua validação.

A interpretação dos resultados obtidos com as amostras controlo é realizada pelo TSDT que executa e valida o procedimento técnico e pelo Médico que valida o resultado, de acordo com a observação das cartas controlo efectuadas pelo autoanalisador. No caso dos valores do controlo se encontrarem fora do desvio padrão permitido são tomadas medidas correctivas.

Avaliação Externa da Qualidade

O LB-EMTA participa em programas de Controlo de Qualidade Externo (CQE) nacionais e internacionais, nomeadamente:

INSA: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge:

- **Química Clínica (bimensal):** Ureia, Creatinina, Sódio, Potássio, Cloreto, Cálcio, Magnésio, Fosfato, Glicose, FA, GGT, AST, ALT, LDH, Bilirrubina total, Albumina, Proteínas totais, α -Amilase total, CK, Colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Triglicéridos, Ácido úrico, Lítio;

- **Endocrinologia (trimestral):** Aldosterona, Cortisol, DHEA-S, Estradiol 17 β , 17-OH Progesterona, hGH, LH, Testosterona, Prolactina, PTHi, T3, T3L, T4, T4L, TSH, FSH, Insulina, Vitamina B12;
- **Alergologia (trimestral):** IgE total, mistura de alérgenos inalantes, mistura de alérgenos alimentares e alérgenos específicos.

Outros programas em cooperação com o INSA:

- Homocisteína (trimestral);
- TRAbs (semestral);
- PSOF (trimestral);

UK NEQAS - United Kingdom National External Quality Assessment Service:

- **Clinical Chemistry (quinzenal):** Ureia, Creatinina, Sódio, Potássio, Cálcio, Fosfato, Magnésio, Glucose, AST, ALT, GGT, FA, LDH, Bilirrubina, Proteínas totais, Albumina, Amilase, Ácido úrico, Lactato, CK, Lítio, Osmolaridade;
- **AMH (mensal);** hormona Anti – mulleriana.
- **Cardiac markers (mensal):** TnT hs, NT-proBNP.

RIQAS - Randox International Quality Assessment Scheme:

- **Specific Proteins Program (quinzenal):** Pré-albumina, Albumina, Ceruloplasmina, Complemento C3 e C4, IgA, IgG, IgM, Cadeias leves livres e totais, PCR, Haptoglobina;
- **Monthly Immunoassay:** ACTH, Androstenediona, Cortisol, β hCG, Progesterona, Prolactina, DHEA-S, Gentamicina, GH, insulina, LH, estradiol, 17-OH progesterona, PTH, T3L, T3, T4L, T4, TSH, Testosterona, PSA total, PSA livre, β 2-microglobulina, CA125, CA15-3, CA19-9, CEA, PCR, Carbamazepina, digoxina, Fenitoína, Fenobarbital, Paracetamol, Teofilina, Valproato, Vitamina B12;
- **Immunoassay Speciality I (mensal):** 25-OH Vitamina D, Anti-Tg, Anti-TPO, IGF-I, Calcitonina, Procalcitonina, Péptido C;
- **Glycated haemoglobin (mensal):** HbA_{1c};
- Imunossupressores (mensal);
- Amónia (mensal);
- CYFRA (mensal);
- Urinalysis (bimestral): Exame químico e pesquisa β hCG.

The Binding Site:

- Serum Paraprotein Quality Assurance Scheme: Cadeias leves livres,

ESfEQA - *European Society for external quality assessment*.

- PSOF (HM-JACK®).

Fase Pós Analítica

Sistema Informático

O LB-EMTA utiliza o programa Cobas® Infinity da Roche® é uma ferramenta desenhada para a gestão global de todos os procedimentos implicados no SPC (sendo o sistema informático do laboratório – LIS). Centraliza numa só aplicação os dados demográficos, resultados alfanuméricos e imagem dos analisadores, controlo de qualidade interno e gestão de tubos primários/alíquotas.

O Cobas® Infinity extrai do Sonho v2 os dados dos utentes presentes no registo nacional de utentes (RNU), apresentação de dados e gestão automática dos processos laboratoriais, gestão dos pedidos e da informação clínica associada, controlo e monitorização dos vários equipamentos com ligação bidireccional e visualização dos resultados que, após correlação clínico-laboratorial, são validados pelos médicos.

Produção Aproximada do Serviço de Patologia Clínica (SPC)

Na figura II.4 é evidenciado o número total aproximado de análises efectuadas no SPC nos anos 2014, 2015, 2016, 2017 e 2018 visualizando-se um ligeiro aumento de ano para ano. Em média 58% da produção total é efectuada nos laboratórios de rotina.

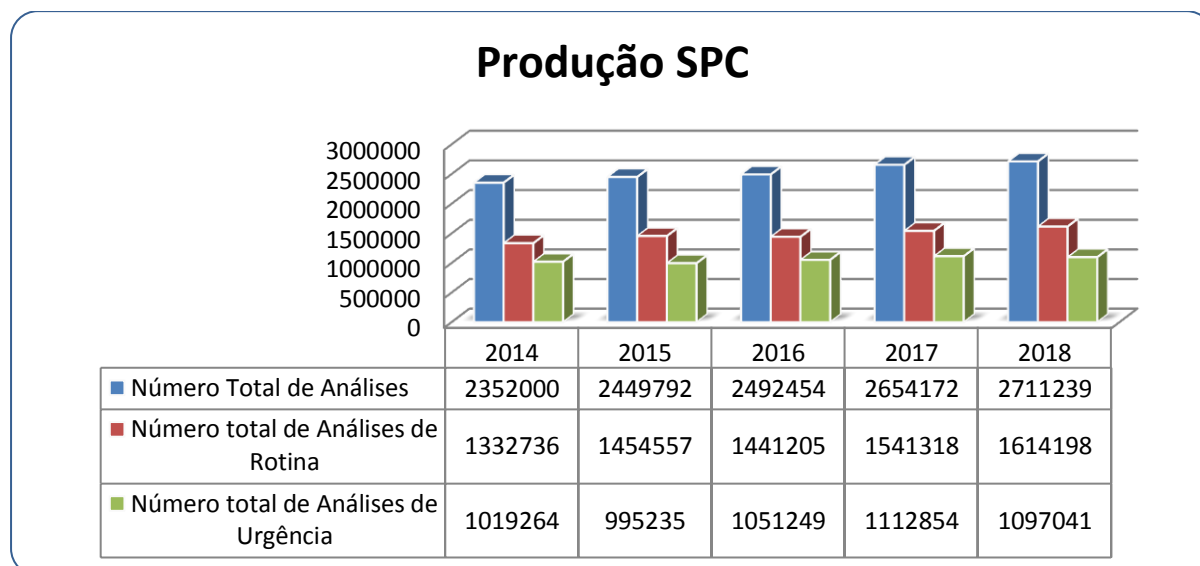


Figura II.5: Produção estimada no Serviço de Patologia Clínica. Adaptado de Plano de Acção do Serviço de Patologia Clínica

Na figura II.5 é evidenciado o número aproximado de parâmetros bioquímicos efectuados nos diversos anos e o peso que tem em cada laboratório, ou seja, 54% dos parâmetros requisitados são processados no Laboratório de Bioquímica.

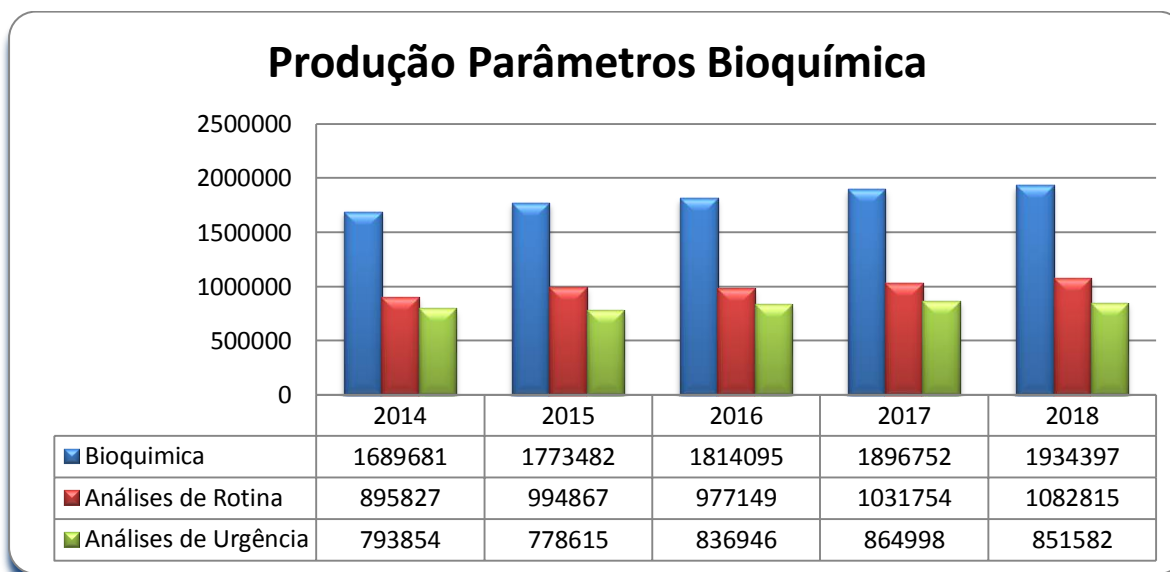


Figura II.6: Produção aproximada em Parâmetros de Bioquímica. Adaptado de Plano de Acção do Serviço de Patologia Clínica.

Parte III

Imunossupressores

Breve Perspetiva Histórica sobre Transplantes

De acordo com o Instituto Português do Sangue e da Transplantação: “*Um transplante (ou transplantação) é a transferência de células, tecidos ou órgãos vivos de uma pessoa (o dador) para outra (o receptor) ou de uma parte do corpo para outra (por exemplo, os enxertos de pele) com a finalidade de restabelecer uma função perdida*”. (<http://ipst.pt/index.php/doacao-e-transplantacao/informacao-cidadao/transplantes> acedido em Setembro 2018).

A transplantação de órgãos constitui um dos principais progressos na medicina nos últimos 50 anos, tendo representado uma profunda transformação para milhares de doentes e para a comunidade médica ^[205].

A Figura nº III.6 traduz um pouco aquilo que foi a História da Transplantação evidenciando os seus grandes Pioneiros.

Date	Event	Surgeon	Location
1902	First experimental kidney transplant	Emerich Ullmann	Vienna
1906	Sheep and pig kidneys transplanted into two humans	Mathieu Jaboulay	Lyon, France
	Technique for vascular anastomosis	Alexis Carrel	France
	Corneal transplant	Eduard Zirm	Austria
1914	Technical problems solved but transplant would not succeed until tolerance was achieved	Alexis Carrel	France
1930's	6 cadaveric renal transplants	Yu Yu Voronoy	Russia
1950's	Renal transplants from convict donors		France
	Mother to son kidney transplant	Jean Hamburger	France
	9 cadaveric renal transplants	David Hume	Boston, USA
1954	Kidney transplanted from one identical twin brother to the other – kidney functioned immediately	John Merrill, J. Hartwell Harrison & Joseph Murray	Boston, USA
1962	1 st successful cadaveric kidney transplant	David Hume	Boston, USA
1963	1 st liver transplant	Thomas Starzl	Denver, USA
1963	1 st lung transplant	Hardy	USA
1966	1 st pancreas transplant	W.D. Kelly et al	Minnesota, USA
1967	1 st heart transplant	Christiaan Barnard	South Africa
1978	1 st islet transplant	Paul Lacey	St. Louis, USA
1981	1 st heart-lung transplant	Bruce Reitz	Stanford University
1983	1 st lung lobe transplant	Joel Cooper	Toronto, CAN
1991	1 st successful small intestine transplant	Revillon	Paris, France
1998	1 st hand transplant	Earl Owen	Australia
2005	1 st face transplant	Jean-Michel Dubernard	France
2008	1 st trachea transplant from stem cells	Paolo Machiarini	Barcelona

Figura III.7 História da Transplantação. Fonte: Gary A. Levy; John R. Lake; David W. Holt; Pierre Wallemacq. “Current Trends In Transplantation, Drug Therapy and Monitoring”; 2009 Abbott Laboratorie, Inc.

A História relata que Emmerich Ulmann, em 1902, em Viena, realizou a primeira transplantação renal no cão e que Alexis Carrel, fisiologista francês e prémio Nobel da fisiologia e Medicina em 1912, desenvolveu notáveis estudos sobre enxertos vasculares e transplantações renais em cães. Os estudos permitiram-lhe observar que os alotransplantes só funcionavam poucos dias e eram rejeitados pelo receptor mediante “*uma intensa reação local não supurativa*”^[205].

Em 1906, Jaboulay, foi o primeiro a tentar o transplante renal em Humanos. Nos dois casos ele usou órgãos de animais (porco e ovelha), e apesar das cirurgias terem sido um sucesso, ambos os transplantes foram rejeitados por um processo conhecido actualmente por rejeição xenotransplante^[205,206].

Em 1952, Jean Hamburger realiza a primeira transplantação de dador vivo aparentado. O enxerto doado pela mãe funcionou 22 dias, vindo o doente a falecer num quadro de insuficiência renal terminal, pois na época não havia diálise nem terapêutica imunossupressora^[205].

O primeiro transplante da História bem-sucedido foi efectuado em 1954 por Joseph Murray. Tratou-se de um transplante renal integral entre dois irmãos gémeos univitelinos, que lhe valeu o Prémio Nobel da Medicina em 1991. Este sucesso foi uma demonstração evidente de que a transplantação de órgãos poderia salvar vidas, o único problema continuava a ser a barreira imunológica^[205].

A imunossupressão química iniciou-se em 1959 com a descoberta das propriedades de imunossupressão da 6 – mercaptopurina (Schwartz e Damschek). Em 1960, Sir Roy Calne, desenvolve um análogo da 6 – mercaptopurina, a azatioprina. No mesmo ano, Willard Goodwin et al demonstram a eficácia dos corticosteróides na terapêutica da rejeição aguda renal^[205].

Numa etapa seguinte é feita a associação da azatioprina com os corticosteróides obtendo-se assim o primeiro esquema de imunossupressores como terapêutica de rotina no transplante renal^[207].

Numa tentativa de diminuir a resposta imunitária é desenvolvido um soro antilinfocitário (anticorpos contra os linfócitos), mais tarde surgem as globulinas antilinfocitárias e estas duas descobertas juntas dão origem aos anticorpos policlonais. Mais tarde surgem os anticorpos monoclonais, aumentando a especificidade, potencialidade e com menos efeitos secundários. Nos anos setenta descobrem a Ciclosporina, na década de noventa o Tacrolimus (FK506) e o Sirolimus (Rapamicina) entre outros. Uma História de muitos contributos nas áreas da cirurgia, imunossupressão, histocompatibilidade e de procura de preservação do órgão^[205].

Centro Transplante Renal Hospital Garcia de Orta

O Hospital Garcia de Orta integra o grupo dos oito centros com actividade regular de transplantação renal em Portugal. Fazem parte do Grupo os Hospitais da Universidade de Coimbra, Hospital Geral de Santo António, Hospital de São João, Hospital Santa Maria, Hospital Curry Cabral, Hospital de Santa Cruz e Hospital Cruz Vermelha. (<https://www.portaldodialise.com/portal/o-que-e-um-transplante-renal> acedido em Setembro 2018).

Transplante Renal

“Em termos de morbilidade, mortalidade e qualidade de vida o transplante renal constitui-se como a melhor alternativa de tratamento da insuficiência renal crónica terminal” [208].

Tipos de Transplante:

Existem quatro tipos de transplantes de acordo à semelhança genética entre o par Dador – Receptor:

- **Autotransplante** ou transplante autólogo é caracterizado pelo transplante de órgãos, tecidos ou células do mesmo organismo, de um local do corpo para outro (dador e receptor são o mesmo).
- **Isotransplante:** transplante entre indivíduos geneticamente idênticos como se verifica nos gémeos monozigóticos (histocompatibilidade total sem rejeição).
- **Alotransplante:** transplante de tecidos ou órgãos entre indivíduos da mesma espécie.
- **Xenotransplante:** transplante entre indivíduos de diferentes espécies.

Rejeição no transplante de órgãos e tecidos:

A rejeição ocorre quando se dá o reconhecimento dos antígenos das proteínas do Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC) da superfície do tecido ou órgão transplantado (alorreconhecimento). O MHC é codificado por genes polimórficos que diferem entre os indivíduos [209].

A resposta imunológica contra um órgão transplantado é um processo dependente da célula T (Linfócito T Helper ou CD4+) [210].

Bases Imunológicas na Rejeição: Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC)

O Complexo Maior, Major ou principal de histocompatibilidade traduz-se numa colecção de mais de 300 genes (altamente polimórficos) já identificados que se encontram localizados num segmento de DNA localizado no braço curto do cromossoma 6. As suas moléculas são conhecidas como antígeno de leucocitários humanos (HLA) ou aloantígenos ^[19,209, 210,211,212,213].

Este Complexo está dividido em três classes: genes de MHC classe I, Classe II e III. Estes genes são responsáveis pelo reconhecimento de antígenos externos, codificam várias proteínas da superfície da membrana celular e actuam na resposta imunológica ^[19,209,210,211,212,213].

Genes MHC classe I

Codificam glicoproteínas expressas em todas as células nucleadas. São codificadas por 6 genes HLA – A, HLA – B, HLA – C, HLA – E, HLA – F e HLA – G. A principal função destas moléculas é apresentação de peptídeos non – self (antígenos proteicos externos, componentes virais, tumorais e tecidos transplantados) aos linfócitos T citotóxicos ou CD8⁺. Os genes HLA – A, HLA – B e HLA – C são os mais estudados na rejeição de transplantes. Apesar de moléculas desta classe serem expressas constitutivamente em células nucleadas, sua expressão é aumentada pelos interferons IFN- α , IFN- β e IFN- γ ^[19,209,210,211,212,213].

Genes MHC classe II

Codificam glicoproteínas expressas primariamente em células apresentadoras de antígeno (APC). São células especializadas como os linfócitos B, macrófagos e células dendríticas que capturam e apresentam antígenos. A principal função é a activação dos linfócitos T *helper* ou CD 4⁺ que por sua vez são responsáveis pela produção de citocinas reguladoras. São moléculas codificadas por cinco loci: HLA – DR, HLA – DP, HLA – DQ, HLA – DM e HLA – DO ^[19,209,210,211,212,213].

As células dendríticas são as APCs mais eficazes para a activação de células T imaturas e, portanto, para iniciar as respostas de células T ^[19,209,210,211,212,213].

Os macrófagos e os linfócitos B também atuam como APCs, mas principalmente para as células T auxiliares CD4⁺ (diferenciadas) previamente ativadas e não para células T imaturas ^[19,209,210,211,212,213].

Os monócitos circulantes são capazes de migrar para qualquer local de infecção e inflamação, onde se diferenciam em macrófagos e fagocitam e destroem os microrganismos. As células T CD4⁺ reconhecem os antígenos microbianos apresentados pelos macrófagos e geram sinais que intensificam as atividades microbicidas destes macrófagos ^[19,209,210,211,212,213].

Os linfócitos B internalizam as proteínas antigénicas e apresentam peptídeos derivados destas proteínas para as células T auxiliares. Esta função de apresentação de antígenos das células B é essencial para a produção de anticorpos dependente de células T auxiliares [19,209,210,211,212,213].

O IFN- γ é a principal citocina envolvida no estímulo da expressão de moléculas da classe II [19,209,210,211,212,213].

Genes MHC classe III

Codificam uma série de proteínas do sistema do complemento, mediadores inflamatórios, proteínas de choque térmico e o factor de necrose tumoral (TNF) [19,209,210,211,212,213].

Função MHC: Resumo

As moléculas do MHC da classe I e da classe II exercem a função de se ligarem aos antígenos peptídicos e apresentá-los para o reconhecimento por linfócitos T específicos para antígenos. A fenda de ligação do peptídeo das moléculas do MHC da classe I pode acomodar peptídeos de 6 a 16 resíduos de aminoácidos de comprimento, enquanto a fenda das moléculas do MHC da classe II admite a ligação de peptídeos maiores (até 30 resíduos de aminoácidos de comprimento, ou mais) [19,209,210,211,212,213].

O processamento do antígeno é a conversão das proteínas nativas em peptídeos associados ao MHC. Este processo consiste na introdução de antígenos proteicos exógenos nas vesículas das APCs ou síntese de antígenos no citosol, na degradação proteolítica destas proteínas em peptídeos, na ligação dos peptídeos a moléculas do MHC e na apresentação dos complexos peptídeo-MHC na superfície da APC para o reconhecimento pelas células T [19,209,210,211,212,213].

Reconhecimento de Aloantígenos – Células T:

A maioria das células T reconhece antígenos somente na forma de peptídeos [19,209,210,211,212,213].

O reconhecimento dos Aloantígenos pelas células T, direta ou indirectamente, é o passo inicial na maioria das formas de rejeição de aloenxertos [19,209,210,211,212,213].

Reconhecimento direto dos Aloantígenos MHC das células do dador: as células T do receptor do enxerto (órgãos transplantado) reconhecem as moléculas do MHC intactas, ou seja, temos a activação dos linfócitos Th CD4⁺ do receptor directamente pelas células apresentadoras (APCs) do órgão transplantado e sem necessidade de processamento pelas APCs do hospedeiro. Este tipo de reconhecimento pode gerar tanto células T CD4⁺ quanto T CD8⁺. Comum numa rejeição aguda do enxerto [19,209,210,211,212,213].

Reconhecimento indireto dos Aloantígenos MHC das células do dador: envolve a activação dos linfócitos T CD4+ do receptor através de uma célula apresentadora de antígeno (APCs) do próprio receptor, que processa o antígeno e o apresenta aos linfócitos Th CD4+. O aloantígeno é adquirido pelas APCs do hospedeiro principalmente através de uma fagocitose e é por isso apresentado por moléculas do MHC classe II. Em apresentações cruzadas, alguns antígenos de células fagocitadas entram na via de apresentação de antígeno do MHC da classe I e são directamente reconhecidas por células T CD8+. Comum numa rejeição crónica do enxerto ^[19,209,210,211,212,213].

O Papel dos linfócitos T:

Após o reconhecimento dos aloantígenos, os linfócitos T são activados para proliferar, diferenciar-se e exercer funções efectoras que podem danificar os transplantes. Além do reconhecimento do aloantígeno, as moléculas B7 – 1 e B7 – 2 (CD80 e CD86) têm um papel importante na coestimulação dos linfócitos T (sinal um de activação T) ^[19,209,210,211,212,213].

O TCR $\alpha\beta$ (receptor nos linfócitos T) é uma glicoproteína importante em todo o processo pois reconhece as moléculas HLA, ou uma ampla variedade de fragmentos de antígeno apresentado na superfície APC. As proteínas CD3 estão associadas de forma não covalente ao TCR $\alpha\beta$ para formar o complexo de TCR e quando o TCR reconhece o antígeno, estas proteínas associadas levam à transdução de sinais que resultam na activação da célula T (sinal dois de activação T) ^[19,209,210,211,212,213].

Quando o TCR se liga com o antígeno é segregado o CD3 que envia sinais de transdução para o citoplasma (sinal três de activação T). A enzima, cinase proteica C, provoca a fosforilação de várias proteínas resultando na libertação do cálcio intracelular ionizado. O cálcio vai ligar-se a calmodulina, formando um complexo que irá activar a calcineurina. A calcineurina activa a transcrição do gene IL – 2 e a fosforilação do factor nuclear de linfócitos T activos (NFAT). O NFAT adere aos locais promotores do núcleo e induz a produção de citocinas. A interleucina-2 (IL-2) é um fator de crescimento, sobrevivência e diferenciação de linfócitos T, que desempenha um papel importante na indução de respostas das células T e no controle das respostas imunes. A IL-2 conduz a proliferação das células, o que pode resultar na expansão marcada de clones específicos para determinado antígeno ^[19,209,210,211,212,213].

Depois de activados os Linfócitos T CD4+, da produção das citocinas (interleucina – 2 ou IL – 2) da activação de outros componentes celulares (linfócitos CD8+) que promovem a destruição celular do enxerto, outras citocinas como o interferão gama (IFN – γ) e o TNF – α (factor de necrose tumoral) irão activar macrófagos bem como activar as células *natural killer* (NK) e promover a diferenciação dos linfócitos B (produção de anticorpos). A activação de células B resulta em sua proliferação, o que leva à expansão clonal, seguida por diferenciação,

culminando na geração de plasmócitos secretores de anticorpos e de células B de memória [19,209,210,211,212,213].

O Papel dos Imunossupressores

“A Introdução dos imunossupressores levou à diminuição das rejeições e ao aumento da vida média do enxerto transplantado, ampliando o tempo de vida do receptor. A toxicidade dessas drogas tornou-se um problema e a monitorização terapêutica dos imunossupressores passou a ocupar um lugar imprescindível no bom prognóstico dos procedimentos de pós-enxerto de órgãos” [207].

A intensidade da imunossupressão é decidida com base no risco imunológico de cada transplante e nos últimos anos as drogas imunossupressoras tornaram-se progressivamente mais potentes e selectivas, permitindo que se individualize a terapia, reduzindo significativamente a incidência de rejeição aguda nos transplantes renais [208].

Baseado no conhecimento dos três sinais de activação, proliferação e expansão clonal das células T é possível agrupar as drogas imunossupressoras biológicas e químicas conforme o seu local de acção e os seus efeitos nos linfócitos [210].

No grupo das drogas que afectam a síntese de citocinas temos a Ciclosporina, o Tacrolimus FK506, o Sirolimus – RAPPA (Rapamicina), entre outros [210].

O Everolimus é um derivado do Sirolimus [211].

Laboratório Bioquímica – Produção aproximada doseamentos Imunossupressores

A toxicidade das drogas imunossupressoras tornou-se um problema, e a monitorização terapêutica dos imunossupressores passou a ocupar um lugar imprescindível no bom prognóstico dos procedimentos pós-enxerto de órgãos [214].

O Laboratório de Bioquímica – EMTA disponibiliza aos Clínicos o Doseamento de quatro Imunossupressores: a Ciclosporina, o Sirolimus, o Everolimus e o Tacrolimus. Como se pode verificar na figura n.º III.7 o Tacrolimus constitui 60% dos pedidos.

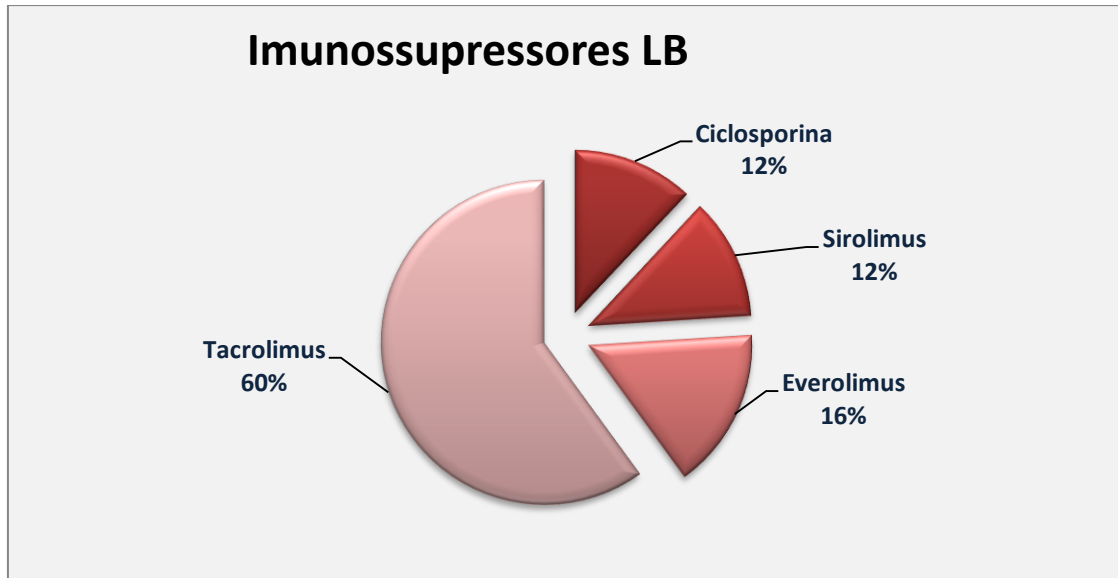


Figura III.8 – Distribuição de pedidos de drogas imunossupressoras no LB. Adaptado do Sistema Informático Cobas® Infinity.

Mecanismo de Acção dos Imunossupressores efectuados no Laboratório de Bioquímica

Ciclosporina: é um polipéptido cíclico de origem fúngica *Tolypocladium inflatum*. A ciclosporina é um potente fármaco imunossupressor e melhorou substancialmente a sobrevivência em transplantes renais, hepáticos e cardíacos. A ciclosporina actua bloqueando as vias bioquímicas dependentes do ião cálcio, ou seja, a ciclosporina liga-se a ciclofilina tornando o complexo calcineurina inactivo (inactivação do fator de transcrição NFAT), resultando na deficiência da transcrição dos receptores da célula T e do gene IL – 2. A avaliação das concentrações de ciclosporina no sangue ajuda a ajustar as doses dos doentes e evitar uma subdosagem ineficaz ou efeitos tóxicos provocados por uma sobredosagem (nefrotoxicidade e hepatotoxicidade) ^[210,213,215].

Tacrolimus FK506: é um antibiotico macrólido derivado de um fungo *Streptomyces tsukubaensis* descoberto em 1984 pela empresa Fujisawa Pharmaceutical Co.. O Tacrolimus liga-se a um receptor citoplasmático (imunofilina), uma proteína de ligação FK506 (FKBP), inibindo a produção de IL – 2 e de interferão gama. A inibição da actividade enzimática da calcineurina restringe a desfosforilação e translocação nuclear do factor nuclear das células T activadas (NFAT), que regula a transcrição (RNA mensageiro) de varias citocinas limitando a activação e proliferação dos linfócitos. O Tacrolimus é dez a cem vezes mais potente que a Ciclosporina. Como efeitos secundários apresenta nefrotoxicidade, neurotoxicidade e hipertensão ^[210,212,213,216,217].

Sirolimus: ou rapamicina é um antibiótico macrólido produzido pela bactéria *Streptomyces hygroscopicus*, e foi inicialmente desenvolvido como um antifúngico potente. O Sirolimus não inibe a síntese das citocinas mas bloqueia o sinal de transdução gerados pelos receptores das citocinas e consequentemente da IL – 2. Deste modo o Sirolimus quando entra na célula liga-se ao mesmo receptor citosólico (FKBP) do Tacrolimus. O Complexo Sirolimus – FKBP liga-se ao mTOR bloqueando a sua função e inibindo a actividade da quinase p70 S6 originando a paragem do ciclo celular. Os principais efeitos secundários são hipertensão, hiperlipemia, supressão da medula óssea (anemia e trombocitopenia) entre outros ^[210, 213, 218].

Everolimus: é um macrólido derivado do Sirolimus com um mecanismo de acção idêntico, ou seja, a inibição do mTOR.

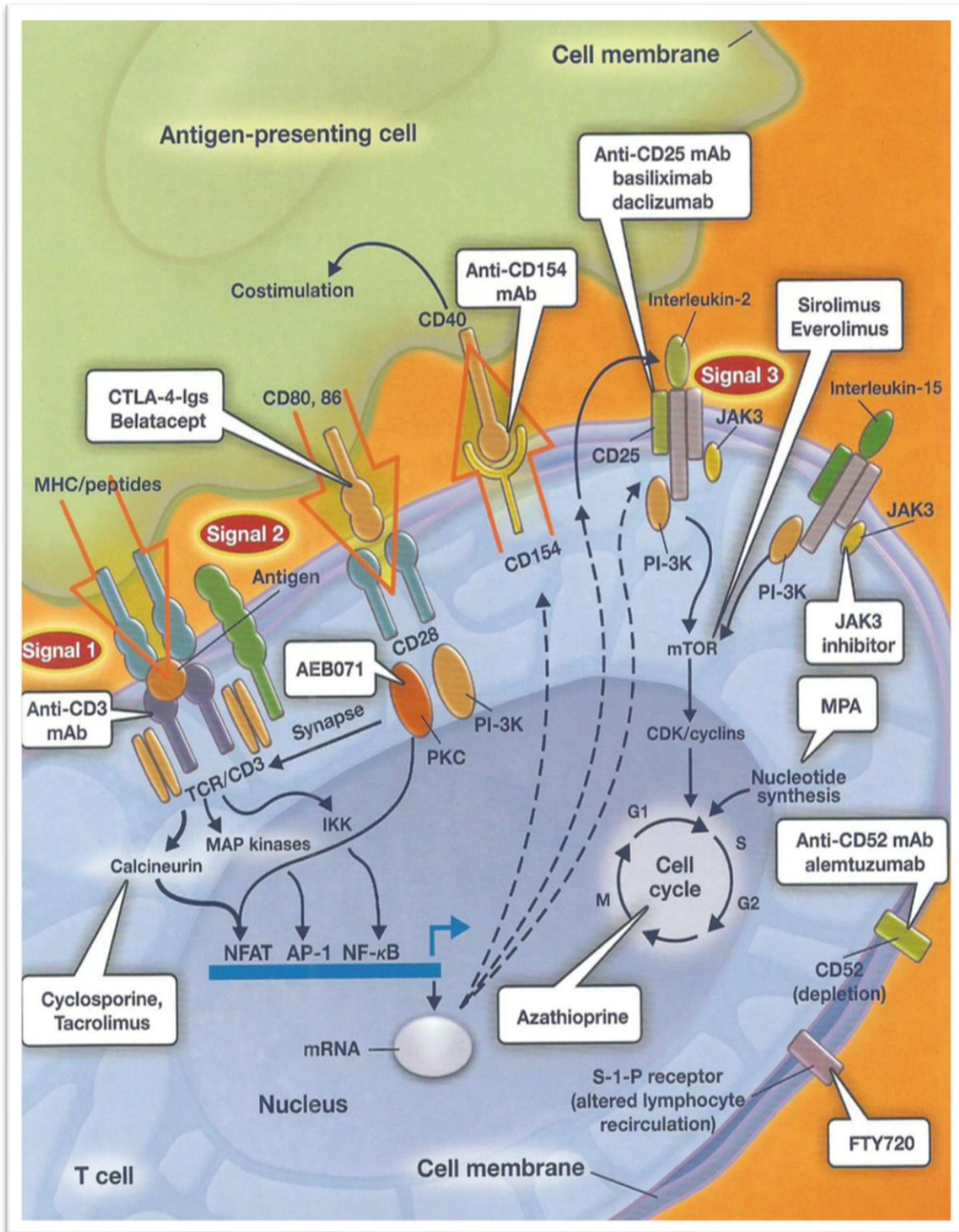


Figura III.9: Mecanismo de actuação das drogas imunossupressoras. Fonte: Gary A. Levy; John R. Lake; David W. Holt; Pierre Wallemacq. 2009 "Current Trends In Transplantation, Drug Therapy and Monitoring"; Abbott Laboratorie, Inc.

Drug	Nonimmune Toxicity
Cyclosporine	Nephrotoxicity, hypertension, neurotoxicity, gum hypertrophy, hirsutism, post-transplantation diabetes mellitus, hyperlipidemia, hemolytic-uremic syndrome
Tacrolimus	Effects similar to those of cyclosporine but with a lower incidence of hypertension, hyperlipidemia, hirsutism, and gum hyperplasia and a higher incidence of post-transplantation diabetes mellitus and neurotoxicity
Sirolimus	Hyperlipidemia, peripheral edema, delayed wound healing, delayed graft function, mouth ulcers,
Everolimus	pneumonitis, proteinuria
Mycophenolic acid	Gastrointestinal symptoms (mainly diarrhea), neutropenia, mild anemia
Depleting antibodies	Leukopenia, thrombocytopenia, greater risk of infection

Figura III.10 Toxicidade das Drogas Imunossupressoras. Fonte: Gary A. Levy; John R. Lake; David W. Holt; Pierre Wallemacq. 2009. "Current Trends In Transplantation, Drug Therapy and Monitoring"; Abbott Laboratoire, Inc.

Comparação de Métodos no Doseamento do Imunossupressor Tacrolimus FK506.

Até à data de elaboração deste Relatório de actividade Profissional apenas me foi possível comparar as metodologias no que diz respeito ao Tacrolimus FK506 por possuir as duas literaturas que são fornecidas com o *kit* de reagente. No entanto por constituir 60% dos pedidos como se demonstrou na Figura n.º III.7 é também o que faz mais sentido.

Metodologias usadas na medição.

Actualmente o doseamento da Ciclosporina, Tacrolimus e Sirolimus é efectuado no Architect® i2000SR (Abbott) pelo método de CMIA e o Everolimus no Modular® pelo método de ECLIA. Futuramente todas as técnicas de imunossupressores serão instaladas num novo equipamento – o Cobas® 8000 Modular Analyser usado o método de ECLIA.

Método de Imunoensaio de partículas por quimiluminescência (CMIA) para a determinação quantitativa de Tacrolimus em sangue total Architect® i2000SR.

O CMIA é uma tecnologia utilizada para determinar a presença de antígeno, anticorpos e analitos em amostras. Os reagentes necessários nesta tecnologia incluem: micropartículas paramagnéticas revestidas com uma molécula de captura (antígeno, anticorpo ou uma partícula viral) específicas para a medição do analito da amostra; um conjugado marcado com acrídino; uma solução pré – activadora (solução Pré – trigger) e uma solução activadora (Trigger Solution) ^[219].

Princípios do Procedimento:

1. A amostra pré – tratada, o diluente do ensaio e as micropartículas paramagnéticas revestidas com os anticorpos anti – Tacrolimus são pipetadas para a cuvette de reacção;
2. Após incubação o Tacrolimus presente na amostra liga-se às micropartículas revestidas com os anticorpos monoclonais anti – Tacrolimus formando um imunocomplexo;
3. O conjugado de Tacrolimus marcado com acridina é adicionada à mistura de reacção (conjugado quimioluminescente);
4. O Tacrolimus no conjugado marcado com acridina compete pelos locais de ligação disponíveis nas micropartículas;
5. Após uma segunda incubação e lavagem, a solução pré – activadora (peróxido de hidrogénio) e a solução activadora (hidróxido de sódio) são adicionadas à mistura de reacção;
6. A solução pré – activadora cria um ambiente mais ácido de modo a prevenir a emissão precoce de sinal;
7. Na presença da solução activadora a reacção de oxidação do acridíno é completa, e ocorre a formação de um intermediário excitado, N – metilacridona, que liberta energia à medida que volta ao seu estado fundamental. A emissão de luz por quimioluminescência é medida de modo a quantificar a concentração do analito.
8. A reacção quimioluminescente resultante é medida em unidades relativas de luz (RLU).
9. Existe uma relação indirecta entre a quantidade de Tacrolimus na amostra e as RLU detectadas pelo sistema óptico do equipamento ^[216,219].

ECLIA: método de Imunoensaio para a determinação quantitativa *in vitro* de Tacrolimus em sangue total humano Cobas® 8000 Modular Analyser.

O Metodologia por ECLIA consiste na emissão de luz através de potenciais de oxidação/redução num eléctrodo. Tem como particularidade a utilização de microesferas magnéticas revestidas com estreptavidina, anticorpos monoclonais biotinilados (vitamina com alta afinidade à estreptavidina) e um complexo anticorpo - ruténio Ru²⁺. Esta mistura é fixada magneticamente na superfície do eléctrodo e o excesso da reacção é removida através de lavagens. Assim são geradas espécies altamente reativas aquando da formação dos complexos imunológicos, que ao reagirem entre si levam à ativação eléctrica do complexo de ruténio após adição de TPA (tripropilamina) gerando luz que é directamente proporcional à concentração do antigénio em estudo. Elecsys and ElectroChemiluminescence; (<https://www.youtube.com/watch?v=58qRrXuQKJo> acedido em Setembro 2018).

(http://www.rochediagnostics.ch/content/dam/corporate/rochedia_ch/documents/broschueren/professional_diagnostics/serumarbeitsplatz/technologie/EN_EA_Elecsys_and_ECL.pdf, acedido em Setembro 2018).

Princípios de Procedimento:

1. Numa 1ª incubação 21µl de amostra pré – tratada é incubada com um anticorpo biotinilado específico anti – Tacrolimus e um derivado de Tacrolimus marcado com complexo de ruténio. Conforme a concentração do analito na amostra e a formação do respectivo imunocomplexo, o local de ligação do anticorpo marcado é ocupado em parte com o analito da amostra e em parte com o hapteno rutenilado;
2. Na 2ª incubação, após a adição das micropartículas revestidas de estreptavidina, o complexo formado liga-se à fase sólida pela interacção da biotina e da estreptavidina;
3. A mistura de reacção é aspirada para a célula de leitura, onde as micropartículas são fixadas magneticamente à superfície do eléctrodo. Os elementos não ligados são removidos com ProCell II M. A aplicação de uma corrente eléctrica ao eléctrodo induz depois uma emissão quimioluminescente que é medida por um fotomultiplicador.
4. Os resultados são determinados com base numa curva de calibração gerada especificamente pelo analisador, através de uma curva a dois pontos ^[217].

Comparação de Métodos

Tabela III.19 – Comparação de Métodos na Determinação do imunossupressor Tacrolimus FK506. Adaptado de informação incluída no *kit* de reagente Roche® e Abbott®.

Tacrolimus FK506		
Equipamento	Architect® i2000SR (Abbott)	Cobas® 8000 Modular Analyser (Roche)
Método	CMIA	ECLIA
Tipo de amostra	Sangue total EDTA	Sangue total K ₂ – EDTA e K ₃ – EDTA
Estabilidade da Amostra	2 – 8°C ≤ 7 dias - 10°C > 7 dias	15 – 25°C – 5 dias 2 -8°C – 7 dias - 20°C > 7 dias
Pré – tratamento Amostra	Sim	Sim
Preparação de Reagentes	Pronto a usar	Pronto a usar
Conservação Reagentes	Fechado: 2 – 8°C até ao final do prazo de validade. Aberto no sistema: 30 dias	Fechado: 2 – 8°C até ao final do prazo de validade. Aberto no sistema: 16 semanas.
Estabilidade da amostra pré – tratada	30 minutos após a decantação do sobrenadante	4 horas a 20 – 25°C tubo fechado 30 min após abertura do tubo.
Calibração	6 Calibradores (A – F) realizados em duplicado.	2 Calibradores realizados em duplicado.
Intervalo de Calibração	0,0 – 30.0 ng/ml	0,0 – 40 ng/ml
Controlos	3 níveis de controlo	3 níveis de controlo
Intervalo de medição	2 ng/ml – 30 ng/ml	0.5 – 40 ng/ml
Sensibilidade	≤1,5 ng/ml	0,5 ng/ml
Sensibilidade Funcional	≤ 2,0 ng/ml	1 ng/ml
Substâncias Interferentes Endógenas	Triglicéridos, Hematócrito; Bilirrubina, Proteínas totais; Colesterol, Ácido úrico	Albumina, Bilirrubina, Biotina, Colesterol, Hematócrito, IgG, Intralipid, Factores Reumatóides, Ácido úrico

Considerações dos Métodos apresentados no Doseamento do Tacrolimus FK506

O método CMIA actualmente em uso na determinação dos Tacrolimus tem demonstrado resultados sensíveis e específicos para o antigénio. O controlo de Qualidade Interno e Externo

está dentro do expectável com uma boa performance apesar de ter um pré – tratamento manual da amostra.

Em relação ao ECLIA temos como exemplo de comparação o Everolimus pois esta técnica esta instalada no Modular® e utiliza este método de determinação. Apresenta também resultados sensíveis e específicos para o antigénio e um controlo de qualidade interno e externo com uma boa Performance. O ECLIA também necessita de um Pré – tratamento da amostra de sangue total. Como se pode verificar na tabela III.18 futuramente na migração do Tacrolimus do Architect® para o Cobas® 8000 o Tacrolimus também vai necessitar de um pré – tratamento da amostra.

O pré – tratamento manual da amostra constitui uma variável importante pois depende das características individuais de quem executa o procedimento. Todo o processo é manual e inclui a identificação dos tubos de microcentrifuga, pipetagem da amostra, pipetagem do reagente de pré – tratamento (lisa as células, extrai o Tacrolimus e precipita a maioria da células do sangue), agitação no vórtex, centrifugação e decantação do sobrenadante num tubo com identificação do paciente/utente com etiqueta de códigos de barras gerada pelo Sistema Informático. A determinação analítica é já um processo completamente automatizado pois o equipamento faz a leitura do código de barras e vai inquirir ao Sistema Informático o pedido correspondente. O pré – tratamento manual da amostra é um procedimento já standardizado e como controlo destas variáveis é realizado em cada corrida um controlo interno que vai ser tratado como uma amostra, ou seja, vai estar presente em todas as etapas do procedimento de pré – tratamento. Se algum erro ocorrer no processo é visualizado no gráfico de Levey-Jennings, são aplicadas as regras de Westgard, para avaliar a imprecisão e inexactidão dos resultados dos controlos e validada a técnica e resultados dos pacientes/utentes. A estabilidade da amostra pré – tratada é igual nos dois métodos (30 minutos). Por norma sempre que se faz a lise das células da amostra do sangue total, o sobrenadante resultante da centrifugação entra de imediato no equipamento de forma é evitar evaporação da amostra.

Os erros associados ao pré – tratamento da amostra estão intrínsecos nos dois métodos, não apresentando vantagens nem desvantagens, pois têm procedimentos manuais semelhantes.

O tipo de amostra é idêntico. A conservação por refrigeração ou congelação é igual nas duas metodologias. Apesar da literatura inclusa no Kit de Reagente do Tacrolimus pelo método de ECLIA apresentar uma estabilidade à Temperatura ambiente de 5 dias, as amostras que chegam ao Laboratório de Bioquímica são sempre refrigeradas.

Nos dois métodos não existe necessidade de preparação dos reagentes. O Reagente de Tacrolimus para o Cobas® 8000 tem é uma estabilidade dentro do equipamento aberto superior, o que é uma vantagem em termos económicos.

Uma desvantagem em relação ao Architect® é o gasto de 12 testes na Calibração em comparação com os quatro gastos no Cobas® 8000, se tivermos em consideração o factor económico.

Em relação à Gestão do Controlo de Qualidade é idêntico.

O intervalo de medição no Cobas® 8000 é mais alargado sendo um factor de interesse Clínico.

Ambos os métodos são altamente sensíveis, mas o Cobas® tem uma sensibilidade superior (forte afinidade da streptavidina à biotina). No entanto o método de CMIA e ECLIA são altamente específicos e sensíveis.

Em termos de preço por teste a casa comercial que oferece um valor mais aliciante é a Roche®.

Em termos de espaço físico não haveria a necessidade de deslocação do TSDT para o Laboratório de Imunologia.

Parte IV

Conclusão e Reflexão Crítica

“A Organização Mundial de Saúde (OMS) define saúde como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não somente ausência de afecções e enfermidades”.

“Biomedicina. Se fossemos definir tal palavra, essa seria dita como cuidado com a vida. A Biomedicina está relacionada com a vida das pessoas, o conhecimento do corpo humano, as proteínas que formam as células, que organizam em tecidos e órgãos, bem como a genética que desvenda todos os mistérios do DNA, sempre atenta à evolução das doenças e as descobertas das curas. A Biomedicina possui um amplo espectro de áreas de actuação, desde análises clínicas, na realização de exames, assim como na área de pesquisa e desenvolvimento tecnológico” [220].

E já dizia o Sir Hans Krebs *“qualquer um que pretenda ter, mais que uma compreensão extremamente superficial da vida, em todas as suas diversas manifestações, necessita da bioquímica.”*

Escolhi estas três reflexões pois revejo-me muito nelas como Profissional na Área da Saúde. Como TSĐT a exercer a profissão num Laboratório de Patologia Clínica tenho um papel muito importante na fase pré – analítica principalmente na colheita das amostras biológicas e na interacção com o paciente/utente. É aquele instante em que se tenta estabelecer uma empatia para depois se obter as informações inerentes à colheita e uma total cooperação no acto da mesma.

Por vezes perguntam – me qual a minha profissão, ao que respondo Técnica Superior de Análises Clínicas e Saúde Pública ao que relacionam sempre apenas ao acto da colheita de sangue venoso, mas somos mais que isso. Este Relatório de Actividade Profissional descreve isso mesmo na segunda parte, a complexidade de métodos, automatização e parâmetros disponíveis para o diagnóstico e motorização de doenças.

A Biomedicina e a Biologia Molecular estão intimamente presentes no nosso dia – a – dia e apesar de não trabalhar directamente com técnicas de Biologia Molecular no Laboratório de Bioquímica tenho uma actuação indirecta através do MPA. O MPA é uma ferramenta importante para a redução dos erros da fase pré – analítica.

O Laboratório de Bioquímica faz o doseamento de muitos parâmetros que foram descobertos utilizando por base a Biologia Molecular, a capacidade de isolar e sequenciar um gene, investigar a estrutura e função por sequenciamento, a transcrição dos genes, seus produtos e a relação com doenças.

Na terceira parte deste Relatório de Atividade Profissional foi apresentada duas metodologias para a determinação do Tacrolimus FK506. Por falta de informação em relação aos restantes (Sirolimus e Ciclosporina) e porque o princípio de funcionamento no Cobas®

8000 é igual (ECLIA) só se fez a comparação da metodologia existe (CMIA) no Architect® e a informação obtida para o Tacrolimus pelo método de ECLIA - Cobas®.

Na comparação das metodologias a balança é muito equilibrada, o factor económico poderá ser importante, mas a verdadeira razão para a mudança é sem dúvida a Consolidação, Optimização de recursos, equipamentos e técnicas. Com a mudança do Modular® para o Cobas® 8000 poderemos concentrar as técnicas num só equipamento, termos um maior controlo das entradas das amostras no equipamento sem termos necessidade de articulação com a secção de Imunologia. Os ganhos com a sensibilidade é mínima e as duas metodologias são altamente específicas e sensíveis. O fator económico é importante mas não reside na verdadeira razão para a mudança.

Bibliografia

- [1] Burtis CA. Ashwood ER. Burns DE. *“Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry”*; 6th Edition. Saunders Elsevier; Missouri.
- [2] Rodwell VW. Bender DA. Botham KM. Kennelly PJ. Weil PA; 2017. *“Bioquímica Ilustrada de Harper”*. 30ª. Edição AMGH.
- [3] Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial (SBPC/ML). *“Gestão da Fase Pré – Analítica. Recomendações”*.
- [4] Ashakiran S. Sumati ME. Murthy NK. 2011. *“A study of pre-analytical variables in clinical biochemistry Laboratory”*. Elsevier. Clinical Biochemistry 44. 944 – 945.
- [5] Becton Dickinson (BD). *“Guia Prático para a colheita de sangue”*. Diagnostics Preanalytical Systems.
- [6] World Health Organization (WHO). *“Diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS) para a tiragem de sangue: boas práticas em flebotomia”*.
- [7] Kiechle FL. Adcock DM. Calam RR. Davis CM. Schwartz JG. *“So You’re Going to Collect a Blood Specimen: A Introduction to Phlebotomy”*; 20ª Edition.
- [8] Roche® Sistemas de Diagnósticos. *MPA – Modular Pre – Analytics. Manual de Operador*. Versão do Software 06 – 04 e 06 – 05.
- [9] Rin GR. 2009. *“Pre – analytical workstations: A tool for reducing laboratory errors”* Elsevier. Clinica Chimica 404 68 – 74.
- [10] Roche® Diagnostics. *“Manual de Operações do Sistema Modular Analytics”*.
- [11] Roche/Hitachi, Modular Analytics; *“Manual do Operador; versão 1.1.”*.
- [12] Roche Diagnostics; *“Manual do Operador – Modular Analytics EVO SWA (versão 3.1)”*.
- [13] Ashwood, ER, Burtis CA. 2012. *“Tietz; Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics”*. Elsevier Health Sciences.
- [14] A. Menarini diagnostics; Outubro 2003. Revisão Agosto 2016. Literatura incluída reagente URIFLET S.
- [15] Aution MAX AX – 4280 Operating Manual Doc.N. OM – 26412 VER.0 09/99).
- [16] Mundt LA. Shanahan K. 2011. *“Exame de Urina e de Fluidos Corporais de Graff”* - 2ª Edição.
- [17] Fogazzi GB. Garigali G. 2012. *“The Urinary Sediment by sediMAX; A new approach to urinary sediment examination”*. Elsevier.

- [18]Healgen Scientific Limited Liability Company. 25/05/2017. "One Step Pregnancy Teste Cassette (Urine)" B21423 – 1. Version 1.0.
- [19]Vaz AJ. Takei K. Bueno EC. Dezembro 2017; "Ciências Farmacêuticas Imunoensaios Fundamentos e Aplicações"; Nova Guanabara.
- [20]Siemens. "Guia do Operador; Sistemas IMMULITE 2000; Sistemas de Imunoensaios IMMULITE 2500". 2010 – 10. 601034 – 0003 Ver. A.
- [21]Binding Site. 1st September 2014. "Kit freelite® para o doseamento de kappa humana livre para utilização no SPAplus®". SIN 129.P.
- [22]Kaplan LA. Pesce AJ. 1996. "Clinical Chemistry, Theory, Analysis, and Correlation". Third Edition.
- [23]Norma da Direcção Geral de Saúde nº 033/2011. 30/09/2011. "Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c". actualizada em 06/12/2012.
- [24]Menarini A. "Automatic Glycohemoglobin Analyser ADAMS TM A_{1c} HA – 8180T Reference Manual.
- [25]Sherwani SI., Khan HA., Ekhzaimy A., Masood A.,Sakharkar MK. (2016). "Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. Biomarker insights", 11, 95-104. Doi:10.4137/BMI.S38440.
- [26]Menarini A. "Manual de Utilização do HM-JACKarc; Analisador totalmente automático para a detecção de sangue oculto nas fezes: Série HM-JACK". Ver.1; Kyowa Medex Co., Ltd.
- [27]Fraser CG. 2012 "A future for faecal haemoglobin measurements in the medical laboratory".Annals of Clinical Biochemistry. 49: 518– 526.
- [28]Abbott® Laboratoires. "Manual de Operação do Architect System".
- [29]Caraceni P., Tufoni M., Bonavita M. E. 2013. "Clinical use of albumin. Blood transfusion", 11 Suppl 4 (Suppl 4), s18-25.
- [30]Grant GH, Silverman LM, Christenson RH. "Amino acids and proteins" In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry, 3rd edition Philadelphia, PA: WB Saunders 1987:328-330.
- [31]Marshall WJ, ed. "Illustrated Textbook of Clinical Chemistry", 3rd ed.London: Gower Medical Publishing 1989;207-218.
- [32]Mark A Peppercorn. Sunanda V Kane. May 18, 2018. "Patient education: Crohn disease (Beyond the Basics)". UpToDate®.

- [33] Sacher, RA; McPherson RA. *“Widman – Interpretação Clínica dos Exames Laboratoriais”*; 2002; 11ª edição; Manole.
- [34] S. Vincent Rajkumar. Nov 20, 2018. *“Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis of multiple myeloma”*. UpToDate®.
- [35] Coulthard MG. *“Oedema in kwashiorkor is caused by hypoalbuminaemia”*; Paediatr Int Child Health. 2015 May;35(2):83-9.
- [36] Rytter, MJ., Namusoke, H., Babirekere-Iriso, E., Kæstel, P., Girma, T., Christensen, VB., Michaelsen, KF. Friis, H. (2015). *“Social, dietary and clinical correlates of oedema in children with severe acute malnutrition: a cross-sectional study”*. BMC pediatrics, 15, 25. doi:10.1186/s12887-015-0341-8
- [37] Kit freelite® para o doseamento de kappa humana livre para utilização no SPAPLUS® SIN 129.P, Version: 1st September 2014.
- [38] Berni Wennekers A, Martín Azara MP, Dourdil Sahun V, Bergasa Liberal B, Ruiz Laiglesia JE, Vernet Perna P, et al. 2016 *“Trece tratamientos de la insuficiencia renal aguda secundaria a mieloma múltiple con filtros de high cut off”*. Nefrología. 36:418– 426.
- [39] Castillo, J.J., Garcia-Sanz, R., Hatjiharissi, E., Kyle, R. A., Leleu, X., McMaster, M., Merlini, G., Minnema, M. C., Morra, E., Owen, R. G., Poulain, S., Stone, M. J., Tam, C., Varettoni, M., Dimopoulos, M. A., Treon, S. P., Kastritis, E. (2016). *“Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia”*. British journal of haematology, 175 (1), 77-86.
- [40] Treon, SP. (2015). *“How I treat Waldenström macroglobulinemia”*. Blood, 126 (6), 721-732.
- [41] Shimizu, M., Nikolov, N. P., Ueno, K., Ohta, K., Siegel, R. M., Yachie, A., & Candotti, F. (2011). *“Development of IgA nephropathy-like glomerulonephritis associated with Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency”*. Clinical immunology (Orlando, Fla.), 142 (2), 160-6.
- [42] Bosticardo, M., Marangoni, F., Aiuti, A., Villa, A., & Grazia Roncarolo, M. (2009). *“Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott-Aldrich syndrome”*. Blood, 113 (25), 6288-6295. Accessed December 04, 2018. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-115253>.
- [43] Yel L. (2010). *“Selective IgA deficiency. Journal of clinical immunology”*. 30 (1), 10-6.
- [44] Ponader S, Burger, J.A. (2014). *“Bruton's tyrosine kinase: from X-linked agammaglobulinemia toward targeted therapy for B-cell malignancies”*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 32 (17), 1830-9.

- [45]Caquet,R. “*Guia Prático Climepsi de Análises Clínicas*”; *Fevereiro 2004*; Climepsi.
- [46]Kaplan LA, Pesce AJ, eds. “Clinical Chemistry, Theory, Analysis and Correlation”, 3rd edition. Mosby Inc 1996.
- [47]Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. J Neurol Sci 1994;122:189-
- [48]M Kathryn Liszewski; John P Atkinson; “*Overview and clinical assessment of the complement system*”; Apr 11, 2018; UpToDate®.
- [49]Sanjeev Sethi; Fernando C Fervenza. “*C4 glomerulopathy*”; Dec 04, 2017; UpToDate®.
- [50]Lubbers, R., van Essen, M. F., van Kooten, C., Trouw, L. A. (2017). “*Production of complement components by cells of the immune system*”. Clinical and experimental immunology, 188 (2), 183-194.
- [51]Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K., Lambris, J. D . (2010). “*Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis*”. Nature immunology, 11 (9), 785-97.
- [52]James K Stoller,” Extrapulmonary manifestations of alpha-1 antitrypsin deficiency”. Nov 28, 2018. UpToDate®.
- [53]Ferrarotti, I., Ottaviani, S., De Silvestri, A., Corsico, A,G. “*Update on α 1-antitrypsin deficiency*”. Breathe (Sheffield, England), 2018 Jun., 14 (2), e17-e24.
- [54]Teckman, J., Pardee, E., Howell, R. R., Mannino, D., Sharp, R. R., Brantly, M., Wanner, A., Lamson, J., Alpha-1 Foundation Workshop Attendees (2014).” *Appropriateness of newborn screening for α 1-antitrypsin deficiency*”. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 58 (2), 199-203.
- [55]Peter D Gorevic, “*Genetic factors in the amyloid diseases*”. Jun 26, 2018, UpToDate®.
- [56]Argyropoulos, C. P., Chen, S. S., Ng, Y. H., Roumelioti, M. E., Shaffi, K., Singh, P. P., Tzamaloukas, A. H. (2017). “*Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases*”. Frontiers in medicine, 4, 73. doi:10.3389/fmed.2017.00073.
- [57]Palumbo A., Anderson K., “*Multiple Myeloma*”, The new england journal of medicine,2011; 364: 1046-60
- [58]Marc L Miller; “*Clinical manifestations and diagnosis of rhabdomyolysis*”; Feb 08, 2018; UpToDate®.
- [59]Raymond Vanholder, Mehmet S Sever; “*Crush-related acute kidney injury*”; Jun 07, 2018. UpToDate®.

- [60]Hachey, B. J., Kontos, M. C., Newby, L. K., Christenson, R. H., Peacock, W. F., Brewer, K. C., McCord, J. (2017). “*Trends in Use of Biomarker Protocols for the Evaluation of Possible Myocardial Infarction*”. Journal of the American Heart Association, 6 (9), e005852. Doi:10.1161/JAHA.117.005852.
- [61]Irving Kushner; “*Acute phase reactants*” Jul 12, 2017; UpToDate®.
- [62]Kathleen M Fairfield; Reza Askari; “*Overview of perioperative nutritional support*”; April 02, 2018 upToDate®.
- [63]Philip Mehler; “*Anorexia nervosa in adults: Evaluation for medical complications and criteria for hospitalization to manage these complications*”, Nov. 09, 2017; upToDate®.
- [64]You, Z. B., Lin, K. Y., Zheng, W. P., Lin, C. J., Lin, F., Guo, T. L., Zhu, P. L., Guo, Y. S. (2018). “*Association of prealbumin levels with contrast-induced acute kidney injury in elderly patients with elective percutaneous coronary intervention*”. Clinical interventions in aging, 13, 641-649. Doi:10.2147/CIA.S162764.
- [65]Jeremy W. Deuel, Florence Vallelain, Christian A. Schaer, Michele Puglia, Paul W. Buehler, Dominik J. Schaer. 2015. “*Different target specificities of haptoglobin and hemopexin define a sequential protection system against vascular hemoglobin toxicity*” Free Radical Biology and Medicine 89. 931 – 943; ELSEVIER.
- [66]Stanley L Schrier; “*Diagnosis of hemolytic anemia in the adult*”; Oct. 12, 2018; upToDate®.
- [67]Michael L Schilsky; “*Wilson disease: Diagnostics tests*”; Sep. 16, 2018; upToDate®.
- [68]Ferreira, C. R., Gahl, W. A. (2017). “*Disorders of metal metabolism*”. Translational science of rare diseases, 2 (3-4), 101-139. Doi:10.3233/TRD-170015.
- [69]Wilson S Colucci; Horng H Chen; “*Natriuretic peptide measurement in heart failure*”; Mar. 02, 2017; upToDate.
- [70]Gregory A Schmidt, Jess Mandel. “*Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults*”; Nov 21, 2018; UpToDate®.
- [71]Lin, C. T., Lu, J. J., Chen, Y. C., Kok, V. C., Horng, J. T. (2017). “*Diagnostic value of serum procalcitonin, lactate, and high-sensitivity C-reactive protein for predicting bacteremia in adult patients in the emergency department*”. PeerJ, 5, e4094. Doi:10.7717/peerj.4094.
- [72]Rhee C. (2016). “*Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy*”. Open forum infectious diseases, 4 (1), ofw249. Doi:10.1093/ofid/ofw249.
- [73]Dias, B. H., Rozario, A. P., Olakkengil, S. A., Anirudh V. (2014). “*Procalcitonin Strip Test as an Independent Predictor in Acute Pancreatitis*”. The Indian journal of surgery, 77 (Suppl 3), 1012-7.

- [74]Allan S Jaffe, David A Morrow;" *Troponin testing: Clinical use*". Oct 31, 2018, UpToDate®.
- [75]Garg, P., Morris, P., Fazlanie, A. L., Vijayan, S., Dancso, B., Dastidar, A. G., Plein, S., Mueller, C.,Haaf, P. (2017). "*Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin*". Internal and emergency medicine, 12 (2), 147-155.
- [76]Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. "*Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events*"; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2017, Issue 8. Art. No. CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub5.
- [77] Robert S Rosenson; C Christopher Smith; Kenneth A Bauer; "*Overview of homocysteine*"; Sep. 13,2018.UpToDate®.
- [78]Lawrence S Friedman, "*Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests*"; Apr 04, 2018.UpToDate®.
- [79]Liu, Z., Que, S., Xu, J., & Peng, T. (2014). "*Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review*". International journal of medical sciences, 11 (9), 925-35. Doi:10.7150/ijms.8951.
- [80]Lawrence S Friedman; *Liver biochemical tests that detect injury to hepatocytes*; Mar 09, 2017. UpToDate®.
- [81]Choi, K. M., Han, K., Park, S., Chung, H. S., Kim, N. H., Yoo, H. J., Seo, J. A., Kim, S. G., Kim, N. H., Baik, S. H., Park, Y. G. Kim, S. M. (2018). "*Implication of liver enzymes on incident cardiovascular diseases and mortality: A nationwide population-based cohort study*". Scientific reports, 8 (1), 3764. Doi:10.1038/s41598-018-19700-8.
- [82]Basil T Darras; "*Duchenne and Becker muscular dystrophy. Clinical features and diagnosis*". Sep 07, 2018.UpToDate®.
- [83]Cao, F., Zervou, S., Lygate, C. A. (2018). "*The creatine kinase system as a therapeutic target for myocardial ischaemia-reperfusion injury*". Biochemical Society transactions, 46 (5), 1119-1127.
- [84]Balcells, A.; "*La Clínica y el Laboratorio: Interpretación de Análisis y Pruebas Funcionales Exploración de los Síndromes, Cuadro Biológico de las Enfermedades*"; 2002; 19ª Edición; Masson.
- [85]Toro-Herrera J.D, Alvarado-Sánchez B., Martínez-Cruz L.; "*Frecuencia del polimorfismo inserción/delección del gen ECA (enzima convertidora de angiotensina) e identificación de factores de riesgo cardiovascular en población de San Luis Potosí*"; Rev Biomed 2015; 26:127-132.

- [86]Naomi DL Fisher. “*Overview of the renin-angiotensin system*”. Dec 05, 2017 UpToDate®.
- [87]Raymond R Townsend. “*Major side effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers*”; Jun 27, 2018; UpToDate®.
- [88]Santhi Swaroop Vege.”*Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis*” Sep 19, 2018; UpToDate®.
- [89]Hong, W., Geng, W., Chen, B., Basharat, Z., Wu, Q., Zimmer, V., Zhou, M. (2017). “*Predictors of acute pancreatitis with low elevation of serum amylase. Therapeutics and clinical risk management*”, 13, 1577-1584. Doi:10.2147/TCRM.S147594.
- [90]Steven Bird. Jan 23, 2017. “*Organophosphate and carbamate poisoning*”, Jan 23, 2017 UpToDate®.
- [91]Norma da Direção Geral de Saúde nº 069/2011 Prescrição e Determinação da Gama – glutamyltransferase (GGT) de 30/12/2011.
- [92]Lawrence S Friedman, “*Enzymatic measures of cholestasis (eg, alkaline phosphatase, 5'-nucleotidase, gamma-glutamyl transpeptidase)*” Oct 03, 2018. UpToDate®.
- [93]Bălăeț, C., Coculescu, B. I., Manole, G., Bălăeț, M., Dincă, G. V. (2018). “*Gamma-glutamyltransferase, possible novel biomarker in colon diverticulosis: a case-control study*”. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 33 (1), 428-432.
- [94]Julia F Charles; “*Clinical manifestations and diagnostics of Paget disease of bone*” Feb.07, 2018; UpToDate®.
- [95]Health Quality Ontario (2018). “*Continuous Monitoring of Glucose for Type 1 Diabetes: A Health Technology Assessment*”. Ontario health technology assessment series, 18 (2), 1-160.
- [96]David K McCulloch; “*Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults*”; Oct 01, 2018. UpToDate®.
- [97]Celeste Durnwald, “*Diabetes mellitus in pregnancy: Screening and diagnosis*” Nov 29, 2018 UpToDate®.
- [98]Gary C Curhan, Michael A Becker; ” Uric acid renal diseases”; May 08, 2017; UpToDate®.
- [99]Desai, R. J., Franklin, J. M., Spoendlin-Allen, J., Solomon, D. H., Danaei, G., Kim, S. C. (2018). “*An evaluation of longitudinal changes in serum uric acid levels and associated risk of cardio-metabolic events and renal function decline in gout*”. PloS one, 13 (2), e0193622. Doi:10.1371/journal.pone.0193622.

- [100]Peter Ferenci; "*Hepatic encephalopathy in adults: Clinical manifestations and diagnosis*"; Nov 12, 2018; UpToDate®.
- [101]Brendan Lee; "*Urea cycle disorders: Clinical features and diagnosis*". Sep 20, 2017; UpToDate®.
- [102]Claudia A Chiriboga. "*Acute toxic-metabolic encephalopathy in children*"; Nov 08, 2017; UpToDate®.
- [103]Liu, J., Lkhagva, E., Chung, H. J., Kim, H. J., Hong, S. T. (2018). "*The Pharmabiotic Approach to Treat Hyperammonemia*". *Nutrients*, 10 (2), 140. Doi:10.3390/nu10020140.
- [104]Norris, K. C., Smoyer, K. E., Rolland, C., Van der Vaart, J., Grubb, E. B. (2018). "*Albuminuria, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate as predictors of cardio-renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and kidney disease: a systematic literature review*". *BMC nephrology*, 19 (1), 36. Doi:10.1186/s12882-018-0821-9.
- [105]Lesley A Inker, MSRonald D Perrone;" *Assessment of kidney function*"; Jun 12, 2018. UpToDate®.
- [106]Robert S Rosenson; "*Measurement of blood lipids and lipoproteins*" Jan 18, 2018. UpToDate®.
- [107]Craig SR, Amin RV, Russell DW, Paradise NF. "*Blood cholesterol screening influence of fasting state on cholesterol results and management decisions*". *J Gen Intern Med* 2000; 15:395.
- [108]Rosenson, R. S., Brewer, H. B., Ansell, B. J., Barter, P., Chapman, M. J., Heinecke, J. W., Kontush, A., Tall, A. R., Webb, N. R. (2015). "*Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease*". *Nature reviews. Cardiology*, 13 (1), 48-60.
- [109]Robert S Rosenson, John JP Kastelein," *Hypertriglyceridemia*"; Feb 28, 2018. UpToDate®.
- [110]Kaplan M, Bromiker R, Hammerman C. "*Hyperbilirubinemia, hemolysis, and increased bilirubin neurotoxicity*". *Semin Perinatol*. 2014 Nov; 38(7):429-37. doi: 10.1053/j.semperi.2014.08.006
- [111]Namita Roy-Chowdhury, Jayanta Roy-Chowdhury, "*Diagnostic approach to the adult with jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia*" Sep 04, 2018. UpToDate®.
- [112]Daniel H Leung, Michael Narkewicz, "*Cystic fibrosis: Hepatobiliary disease*". Jun 21, 2018; UpToDate®.
- [113]Michael Emmett, F Palmer," *Serum osmolal gap*". Sep 27, 2018. UpToDate®.

- [114]Guglielminotti J, Pernet P, Maury E, et al. "*Osmolar gap hyponatremia in critically ill patients: evidence for the sick cell syndrome?*" Crit Care Med 2002; 30:1051.
- [115]Ford JB, Amiri-Davani NC, Diercks DB, et al. "*Effect of low-osmolality intravenous contrast on serum osmolal gap in adults*". J Emerg Med 2013; 45:53.
- [116]Blaine J, Chonchol M, Levi M, "*Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis*"; Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Jul 7;10 (7):1257-72. doi: 10.2215/CJN.09750913.
- [117]Suki WN, Moore LW. "*Phosphorus Regulation in Chronic Kidney Disease*". Methodist Debaque Cardiovasc J. 2016 Oct-Dec;12(4 Suppl):6-9. doi: 10.14797/mdcj-12-4s1-6.
- [118]Ghada El-Hajj Fuleihan,Shonni J Silverberg. "*Primary hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis, and evaluation*" Nov 20, 2017. UpToDate®.
- [119]Karatzas, A., Paridis, D., Kozyrakis, D., Tzortzis, V., Samarinas, M., Dailiana, Z., Karachalios, T. (2017). "*Fanconi syndrome in the adulthood. The role of early diagnosis and treatment*". Journal of musculoskeletal & neuronal interactions, 17 (4), 303-306.
- [120]Workinger, J. L., Doyle, R. P., Bortz, J. (2018). "*Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status*". Nutrients, 10 (9), 1202. Doi:10.3390/nu10091202
- [121]Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2017). "*Amikacin: Uses, Resistance, and Prospects for Inhibition*". Molecules (Basel, Switzerland), 22 (12), 2267. Doi:10.3390/molecules22122267
- [122] Wiffen, P. J., Derry, S., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2011). "*Carbamazepine for acute and chronic pain in adults*". The Cochrane database of systematic reviews, (1), CD005451. Doi:10.1002/14651858.CD005451.pub2
- [123]Virgadamo, S., Charnigo, R., Darrat, Y., Morales, G., Elayi, C. S. (2015). "*Digoxin: A systematic review in atrial fibrillation, congestive heart failure and post myocardial infarction*". World journal of cardiology, 7 (11), 808-16.
- [124]Zaccara G, Giannasi G, Oggioni R, Rosati E, Tramacere L, Palumbo P.; "*Challenges in the treatment of convulsive status epilepticus*". Seizure European Journal of Epilepsy, Volume 49, 8 - 12. 2017 Apr; 47:17-24.doi: 10.1016/j.seizure.2017.02.015.
- [125]Brodie, M. J. and Kwan, P. (2012), "*Current position of phenobarbital in epilepsy and its future*". Epilepsia, 53: 40-46. doi:10.1111/epi.12027.
- [126]Pan X, Chen S, Li D, Rao W, Zheng Y,Yang Z, Li L, Guan X, Chen Z; (2018) "*The Synergistic Antibacterial Mechanism of Gentamicin-Loaded CaCO₃ Nanoparticles*". Front. Chem. 5:130. Doi: 10.3389/fchem.2017.00130.

- [127]Gomes, A., van der Wijk, L., Proost, J. H., Sinha, B., Touw, D. J. (2017). "*Pharmacokinetic modeling of gentamicin in treatment of infective endocarditis: Model development and validation of existing models*". PloS one, 12 (5), e0177324. Doi:10.1371/journal.pone.0177324.
- [128]Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T." *Chronic Use of Theophylline and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis*". Arch Bronconeumol. 2016 May;52 (5):233-8. doi: 10.1016/j.arbres.2015.02.021.
- [129]Richard H Drew,George Sakoulas; "*Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults*". Dec 04, 2017. UpToDate®.
- [130]Jeffres M. N. (2017). "*The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time*". Drugs, 77 (11), 1143-1154.
- [131]Álvarez, R., López Cortés, L. E., Molina, J., Cisneros, J. M., Pachón, J. (2016). "*Optimizing the Clinical Use of Vancomycin*". Antimicrobial agents and chemotherapy, 60 (5), 2601-9. doi:10.1128/AAC.03147-14.
- [132]Huang C.R, Lin C.H, Hsiao S.C, Chen N.C, Tsai W.C, Chen S, Lu Y.T, Chuang Y.C; "*Drug interaction between valproic acid and carbapenems in patients with epileptic seizures*"; Kaohsiung J Med Sci. 2017 Mar;33(3):130-136. doi: 10.1016/j.kjms.2016.12.001.
- [133]Jaeschke H. (2015). "*Acetaminophen: Dose-Dependent Drug Hepatotoxicity and Acute Liver Failure in Patients*". Digestive diseases (Basel, Switzerland), 33 (4), 464-71.
- [134]Ennis, Z. N., Dideriksen, D., Vægter, H. B., Handberg, G. and Pottegård, A. (2016), "*Acetaminophen for Chronic Pain: A Systematic Review on Efficacy*". Basic Clin Pharmacol Toxicol, 118: 184-189. doi:10.1111/bcpt.12527.
- [135]Ericson, J. E., Zimmerman, K. O., Gonzalez, D., Melloni, C., Guptill, J. T., Hill, K. D., Wu, H.,Cohen-Wolkowicz, M. (2017). "*A Systematic Literature Review Approach to Estimate the Therapeutic Index of Selected Immunosuppressant Drugs After Renal Transplantation*". Therapeutic drug monitoring, 39 (1), 13-20.
- [136]Van Gelder T, Fischer L, Shihab F, Shipkova M; "*Optimizing everolimus exposure when combined with calcineurin inhibitors in solid organ transplantation*"; Transplant Rev (Orlando). 2017 Jul;31(3):151-157. doi: 10.1016/j.trre.2017.02.007.
- [137]Philip G Janicak;"*Bipolar disorder in adults and lithium: Pharmacology, administration, and management of side effects*". Jul 13, 2018. UpToDate®.
- [138]Malhi G.S, Gessler D, Outhred T. "*The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines*". J Affect Disord 2017; 217:266.

- [139]Peter J Snyder; "*Clinical manifestations and diagnosis of gonadotroph and other clinically nonfunctioning pituitary adenomas*". May 18, 2018. UpToDate®.
- [140]Grattan D. R. (2015). "60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-prolactin axis". The Journal of endocrinology, 226 (2), T101-22.
- [141]Golbert, L., de Cristo, A. P., Faccin, C. S., Farenzena, M., Folgieri, H., Graudenz, M. S., Maia, A. L. (2017). "Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study". PloS one, 12 (11), e0188123. doi:10.1371/journal.pone.0188123.
- [142]Talaie, A., Rafee, N., Rafei, F., & Chehrei, A. (2017). "TSH cut off point based on depression in hypothyroid patients". BMC psychiatry, 17 (1), 327. doi:10.1186/s12888-017-1478-9.
- [143]Douglas S Ross; "*Diagnosis of hyperthyroidism*". Oct 06, 2017. UpToDate®.
- [144]Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., Wartofsky, L. (2016). "2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer". Thyroid: official journal of the American Thyroid Association, 26 (1), 1-133.
- [145]Lynnette K Nieman. "Measurement of ACTH, CRH, and other hypothalamic and pituitary peptides" Jul 05, 2017. UpToDate®.
- [146]Puttanna, A., Cunningham, A. R., & Dainty, P. (2013). "Addison's disease and its associations". BMJ case reports, 2013, bcr2013010473. doi:10.1136/bcr-2013-010473.
- [147]Bornstein, S. R., Allolio, B., Arlt, W., Barthel, A., Don-Wauchope, A., Hammer, G. D., Husebye, E. S., Merke, D. P., Murad, M. H., Stratakis, C. A., Torpy, D. J. (2015). "Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline" The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 101 (2), 364-89.
- [148]Wolfgram, P. M., Carrel, A. L., & Allen, D. B. (2013). "Long-term effects of recombinant human growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome". Current opinion in pediatrics, 25 (4), 509-14.
- [149]Klingseisen, A., Jackson, A. P. (2011). "Mechanisms and pathways of growth failure in primordial dwarfism". Genes & development, 25 (19), 2011-24.
- [150]David R Clemmons; "Physiology of insulin-like growth factor-1". Oct 03, 2017. UpToDate®.

- [151]Jonklaas, J., Bianco, A. C., Bauer, A. J., Burman, K. D., Cappola, A. R., Celi, F. S., Cooper, D. S., Kim, B. W., Peeters, R. P., Rosenthal, M. S., Sawka, A. M., American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement (2014). “*Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement*”. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association, 24(12), 1670-751.
- [152]Netzel, B. C., Grebe, S. K., Carranza Leon, B. G., Castro, M. R., Clark, P. M., Hoofnagle, A. N., Spencer, C. A., Turcu, A. F., Algeciras-Schimmich, A. (2015). “*Thyroglobulin (Tg) Testing Revisited: Tg Assays, TgAb Assays, and Correlation of Results With Clinical Outcomes*”. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 100 (8), E1074-83.
- [153]Spencer, C., LoPresti, J., & Fatemi, S. (2014). “*How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancer, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies*”. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity, 21 (5), 394-404.
- [154]Pyzik, A., Grywalska, E., Matyjaszek-Matuszek, B., Roliński, J. (2015). “*Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far?*”. Journal of immunology research, 2015, 979167.
- [155]Hussain, Y. S., Hookham, J. C., Allahabadia, A., Balasubramanian, S. P. (2017). “*Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data*”. Endocrine, 56 (3), 568-578.
- [156]Ghada El-Hajj Fuleihan, Shonni J Silverberg. “*Primary hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis, and evaluation*”. Nov 20, 2017. UpToDate®.
- [157]Bilezikian, J. P., Cusano, N. E., Khan, A. A., Liu, J. M., Marcocci, C., Bandeira, F. (2016). “*Primary hyperparathyroidism*”. Nature reviews. Disease primers, 2, 16033. doi:10.1038/nrdp.2016.33.
- [158]Holick, M.F. “*The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention*”. Rev Endocr Metab Disord (2017) 18: 153. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>.
- [159]Munns, C. F., Shaw, N., Kiely, M., Specker, B. L., Thacher, T. D., Ozono, K., Michigami, T., Tiosano, D., Mughal, M. Z., Mäkitie, O., Ramos-Abad, L., Ward, L., DiMeglio, L. A., Atapattu, N., Cassinelli, H., Braegger, C., Pettifor, J. M., Seth, A., Idris, H. W., Bhatia, V., Fu, J., Goldberg, G., Säwendahl, L., Khadgawat, R., Pludowski, P., Maddock, J., Hyppönen, E., Oduwole, A., Frew, E., Aguiar, M., Tulchinsky, T., Butler, G., Högl, W. (2016). “*Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of*

- Nutritional Rickets*". The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 101 (2), 394-415.
- [160]Fu, Z., Gilbert, E. R., & Liu, D. (2013). "*Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes*". Current diabetes reviews, 9 (1), 25-53.
- [161]Nieman L. K. (2015). "*Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening*". European journal of endocrinology, 173 (4), M33-8.
- [162]Yorke, E., Atiase, Y., Akpalu, J., Sarfo-Kantanka, O. (2017). "*Screening for Cushing Syndrome at the Primary Care Level: What Every General Practitioner Must Know*". International journal of endocrinology, 2017, 1547358.
- [163]George P Chrousos."Adrenal hyperandrogenism"; May 16, 2018; UpToDate®.
- [164]Doggui R.; "*Immunoanalytical profile of androstenedione*", Ann Biol Clin (Paris). 2016 Aug 1;74 (4):495-502. doi: 10.1684/abc.2016.1171.
- [165]Connell, J., Davies, E. (2005). "*The new biology of aldosterone*", Journal of Endocrinology, 186 (1),1-20. Sep17,2018, DOI: <https://doi.org/10.1677/joe.1.06017>.
- [166]Alderman M,H., Cohen H,W., Sealey J,E., Laragh J,H., "*Plasma Renin Activity Levels in Hypertensive Persons: Their Wide Range and Lack of Suppression in Diabetic and in Most Elderly Patients*", American Journal of Hypertension, 2004, Volume 17, Issue 1, Pages 1 – 7.
- [167]Pinheiro, L., Cândido, P., Moreto, T. C., Almeida, W., Castro, E. C. (2017). "*Estradiol use in the luteal phase and its effects on pregnancy rates in IVF cycles with GnRH antagonist: a systematic review*". JBRA assisted reproduction, 21 (3), 247-250. doi:10.5935/1518-0557.20170046.
- [168]Zhang, X. M., Lv, F., Wang, P., Huang, X. M., Liu, K. F., Pan, Y., Dong, N. J., Ji, Y. R., She, H., Hu, R. (2015). "*Estrogen supplementation to progesterone as luteal phase support in patients undergoing in vitro fertilization: systematic review and meta-analysis*". Medicine, 94 (8), e459.
- [169]Vanni, V. S., Somigliana, E., Reschini, M., Pagliardini, L., Marotta, E., Faulisi, S., Paffoni, A., Vigano', P., Vegetti, W., Candiani, M., Papaleo, E. (2017). "*Top quality blastocyst formation rates in relation to progesterone levels on the day of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles*". PloS one, 12(5), e0176482. doi:10.1371/journal.pone.0176482.
- [170]McBride, J. A., Carson, C. C., & Coward, R. M. (2014). "*Diagnosis and management of testosterone deficiency*". Asian journal of andrology, 17 (2), 177-86.

- [171]Robert L Rosenfield."Diagnostic evaluation of polycystic ovary syndrome in adolescents"; Nov 09, 2018. UpToDate®.
- [172]Groth K,A., Skakkebaek A, Høst C, Gravholt C,H., Bojesen A., "Klinefelter Syndrome - A Clinical Update", The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 98, Issue 1, 1 January 2013, Pages 20–30, <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2382>.
- [173]Wendy Kuohung; Mark D Hornstein; "Evaluation of female Infertility"; Oct. 2018, upToDate®.
- [174]Souto S,B.,Sousa S., Soares S.,Póvoa A,M., Calejo L., Xavier P., Carvalho – Braga D., Carvalho D.; "Hormona Anti – Mülleriana. Novo marcador de reserva ovárica?".Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; 2011/02.
- [175]Jamil, Z., Fatima, S. S., Ahmed, K., & Malik, R. (2016). "Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers". Disease markers, 2016, 5246217.
- [176]Ramasamy, R., Golan, R., Wilken, N., Scovell, J. M., Lipshultz, L. I. (2015). "Association of Free Testosterone with Hypogonadal Symptoms in Men with Near-Normal Total Testosterone Level". Urology, 86 (2), 287 – 290. <http://doi.org/10.1016/j.urology.2015.05.007>.
- [177]John W Honour; "17-Hydroxyprogesterone in children, adolescents and adults"; Annals of Clinical Biochemistry Vol 51, Issue 4, pp. 424 – 440; April 7, 2014; <https://doi.org/10.1177/0004563214529748>.
- [178]Jonathan M Schwartz, Robert L Carithers, Claude B Sirlin. "Clinical features and diagnosis of hepatocellular carcinoma". Nov 02, 2018. UpToDate®.
- [179]Lersritwimanmaen, P.,Nimanong, S. (2018). "Hepatocellular Carcinoma Surveillance: Benefit of Serum Alfa-fetoprotein in Real-world Practice". Euroasian journal of hepatogastroenterology, 8 (1), 83-87.
- [180]Lori A Bastian, Haywood L Brown. "Clinical manifestations and diagnosis of early pregnancy". Sep 19, 2018. UpToDate®.
- [181]M Dror Michaelson, William K Oh. "Serum tumor markers in testicular germ cell tumors". Oct 17, 2017. UpToDate®.
- [182] Nwabuobi, C., Arlier, S., Schatz, F., Guzeloglu-Kayisli, O., Lockwood, C. J., Kayisli, U. A. (2017). "hCG: Biological Functions and Clinical Applications". International journal of molecular sciences, 18 (10), 2037. doi:10.3390/ijms18102037.
- [183]Frederick Rand Ueland; "Serum Biomarkers for evaluation of an adnexal mass for epithelial carcinoma of ovary, fallopian tube, or peritoneum"; Apr. 24, 2017; upToDate®.

- [184]Daniel L., Clarke-Pearson, “*Screening for Ovarian Cancer*”. The new england journal of medicine. 2009;361:170-7.
- [185]Kathryn J Ruddy, Ann H Partridge; “*Approach to the patient following treatment for breast cancer*”. Nov 13, 2018 UpToDate®.
- [186]Zaleski, M., Kobilay, M., Schroeder, L., Debald, M., Semaan, A., Hettwer, K., Uhlig, S., Kuhn, W., Hartmann, G., Holdenrieder, S. (2018). “*Improved sensitivity for detection of breast cancer by combination of miR-34a and tumor markers CA 15-3 or CEA*”. Oncotarget, 9 (32), 22523-22536. doi:10.18632/oncotarget.25077.
- [187]Carlos Fernandez-del Castillo. “*Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer*”; Oct 19, 2018. UpToDate®.
- [188]Llop, E., E Guerrero, P., Duran, A., Barrabés, S., Massaguer, A., José Ferri, M., Albiol-Quer, M., de Llorens, R., Peracaula, R. (2018). “*Glycoprotein biomarkers for the detection of pancreatic ductal adenocarcinoma*”; World journal of gastroenterology, 24(24), 2537-2554.
- [189]Poruk, K. E., Gay, D. Z., Brown, K., Mulvihill, J. D., Boucher, K. M., Scaife, C. L., Firpo, M. A., ... Mulvihill, S. J. (2013). “*The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates*”. Current molecular medicine, 13 (3), 340-51.
- [190]Duffy M. J., “*Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review*”; European Journal of Internal Medicine 2007; 18: 175–184.
- [191]Finlay A Macrae; Joana Bendell; “*Clinical presentation, diagnostics, and staging of colorectal cancer*”; Oct. 22, 2018; upToDate®.
- [192]Bonnie S Glisson; Lauren A Byers. “*Pathobiology and staging of small cell carcinoma of the lung*”, Aug 15, 2017. UpToDate®.
- [193]Isgrò M.A., Bottoni P., Scatena R. (2015) “*Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects*”. In: Scatena R. (eds) Advances in Cancer Biomarkers. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 867. Springer, Dordrecht.
- [194]Ferro, M., Buonerba, C., Terracciano, D., Lucarelli, G., Cosimato, V., Bottero, D., Deliu, V. M., Ditunno, P., Perdonà, S., Autorino, R., Coman, I., De Placido, S., Di Lorenzo, G., De Cobelli, O. (2016). “*Biomarkers in localized prostate cancer*”. Future oncology (London, England), 12 (3), 399-411.
- [195]Chen F, Li J, Qi X, Qi J. “*Diagnostic value of CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in diagnosis of operable lung cancer from benign lung disease*”. J Can Res Ther 2018;14:400-4.

- [196]Michael Frumovitz. *"Invasive cervical cancer: Staging and evaluation of lymph nodes"*. Nov 07, 2018.UpToDate®.
- [197]Rogerio C Lilenbaum. *"Malignant tracheal tumors"*; Sep 25, 2017. UpToDate®.
- [198]David E Midthun; *"Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer"*. Aug 20, 2018. UpToDate®.
- [199]Bieglmayer C., Vierhapper H., Dudczak R., Niederle B.; *"Measurement of calcitonin by immunoassay analyzers."* Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 45 (5):662-6; February 2007 DOI: 10.1515/CCLM.2007.124.
- [200]Magalhães D., Vinha E., Carvalho D.; *"Uma perspectiva clínica sobre a utilidade da calcitonina e do antígeno carcinoembrionário na abordagem do carcinoma medular da tireóide"*. Arq Med vol.29 no.5 Porto out. 2015.
- [201]R.Michael Tuttle; *"Medullary thyroid cancer: Clinical manifestations, diagnostics and staging"*; Jul. 15, 2018. UpToDate®.
- [202]Harold N Rosen; *"Calcitonin in the prevention and treatment of osteoporosis"*; Jul.11, 2018. UpToDate®.
- [203]Siemens®; IMMULITE 2000 Total IGE (PIL2KIE – 18) 2006 – 12 – 29.
- [204]Jeff Stokes; Thomas B Casale; *"The relationship between IgE and allergic disease"*; May 30, 2017. UpToDate®.
- [205]Mota A.; *"Transplantação Renal: Uma História de sucesso"*; RFML 2004; Série III; 9 (1): 19 – 26.
- [206]Levy G,A.,Lake J,R., Holt D,W., Wallemacq P.,*"Current Trends In Transplantation, Drug Therapy and Monitoring"*; 2009 Abbott Laboratorie, Inc.
- [207]Luvisotto M,M., Carvalho R., Galdeano L.E.,*"Transplante Renal: Diagnósticos e intervenções de enfermagem em pacientes no pós – operatório imediato"*: Einstein, 2007; 5(2): 117-122.
- [208]Manfro R,C.; Carvalhal G,F.; *"Transplante renal; Simpósio sobre Transplantes"*; Revista AMRIGS, Porto Alegre, 47 (1): 14-19, Jan. – Mar. 2003.
- [209]Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai; *Imunologia Celular e Molecular*, 8ª edição, 2015 Elsevier; Saunders.
- [210]Filho M,A., Ramalho H,J.;*"Revisão/Atualização em Transplante Renal: Novos agentes imunossupressores"*; J. Bras. Nefrol. 1997; 19(2): 215-223.

- [211]Halloran P,F.; “*Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation*”; The New England Journal of Medicine 2004;351:2715-29.
- [212]Levy G,A.; Lake J,R.; Holt D,W.; Pierre Wallemacq. “*Current Trends In Transplantation, Drug Therapy and Monitoring*”; 2009 Abbott Laboratorie, Inc.
- [213]Sussman N,L., Vierling J,M.; “*Liver Transplantation in adults: Overview of immunosuppression*”; Mar 05, 2018, UpToDate®.
- [214]Garcia S,C.; Lopes L,S; Schott K,L.; Beck S,T., Pomblum V,J.; “*Ciclosporina A e Tacrolimus: uma revisão*”; J Bras Patol Med Lab v. 40 N.º6 p. 393-401 Dezembro 2004.
- [215]ARCHITECT®, Cyclosporine, Ref.: 1L75 – 25, Setembro 2015.
- [216]ARCHITECT®, Tacrolimus, Ref.: 1L77 – 25, Setembro 2015.
- [217]Elecsys Tacrolimus, Cobas®, Ref.:07251254500, 2018 – 07, V 2.0 Português.
- [218]ARCHITECT®, Sirolimus, Ref.: 1L76 – 25, Setembro 2015.
- [219]Abbott Architect® *System Operation Manual* (PN 201837 – 104) June, 2007.
- [220]Barbosa A,R.; Adriano A.; Maicá E,A,S.; Zaroni K.; Klassen K.; “*As Conquistas da Biomedicina Dentro das suas Áreas de atuação*” Cadernos da Escola de Saúde, Curitiba, 02: 1 – 9, 2009 ISSN 1984 – 7041.
- <https://www.aptaac.pt/pt/pagina/40/legislacao>; acedido em Agosto de 2018.
- <http://www.hgo.pt/Hospital/Historia.aspx>. acedido em Agosto de 2018.
- <http://www.hgo.pt/Hospital/GestaoQualidade.aspx>. acedido em Agosto de 2018.
- <http://www.hgo.pt/Hospital/VisaoMissaoValores.aspx>. acedido em Setembro de 2018.
- <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/hospital-garcia-de-orta-epe/>. acedido em Setembro 2018.
- <http://www.hgo.pt/Servicos/AreasClinicas/PatologiaClinica.aspx>. acedido em Setembro de 2018.
- http://www.who.int/infection-prevention/publications/Phlebotomy-portuges_web.pdf. acedido em Agosto 2018.
- http://www.rochediagnostics.ch/content/dam/corporate/rochedia_ch/documents/broschueren/professional_diagnostics/serumarbeitsplatz/technologie/EN_EA_Elecsys_and_ECL.pdf acedido em Setembro 2018.

Elecsys and ElectroChemiLuminescence; <https://www.youtube.com/watch?v=58qRrXuQKJo> acedido em Setembro 2018.

<http://ipst.pt/index.php/doacao-e-transplantacao/informacao-cidadao/transplantes> acedido em Setembro 2018.

<https://www.portaldadialise.com/portal/o-que-e-um-transplante-renal> acedido em Setembro 2018.

Anexos

Anexo I



Certidão

MARIA MARGARIDA VIEIRA, Licenciada pelo Instituto Superior de Novas Profissões, na qualidade de Chefe de Secretaria da Escola Superior de Saúde Egas Moniz,

Certifica, em cumprimento do despacho exarado no requerimento que fica arquivado que o(a) aluno(a) **Marilena Cortinhas Meireles**, nº 100200, natural de Luxemburgo, filho(a) de Manuel do Carmo Meireles e de Maria dos Prazeres Félix Cortinhas Meireles, obteve aprovação nas seguintes disciplinas que fazem parte do 1º ciclo do Curso Bietápico de Licenciatura em Análises Clínicas e de Saúde Pública (Portaria nº 915/99 de 14 de Outubro), professado nesta Escola:

Ano Lect.	Disciplina	Ano	Época Aval.	Data Final	Nota Final	Nota (Ext.)
2000-01	Bioquímica Geral	1	Época Normal	14-03-2001	14	Catorze Valores
2000-01	Química Geral	1	Época Normal	15-02-2001	14	Catorze Valores
2000-01	Tecnologia Básica	1	Época Normal	28-02-2001	18	Dezoito Valores
2000-01	Bioestatística	1	Época Normal	14-02-2001	15	Quinze Valores
2000-01	Fisiologia I	1	Melhoria	20-09-2001	15	Quinze Valores
2000-01	Introdução à Profissão	1	Época Normal	28-02-2001	16	Dezasseis Valores
2000-01	Psicologia	1	Época Normal	20-03-2001	16	Dezasseis Valores
2000-01	Fisiologia II	1	Melhoria	01-10-2001	15	Quinze Valores
2000-01	Anatomia Humana	1	Época Recurso	28-09-2001	10	Dez Valores
2000-01	Microbiologia Geral	1	Época Normal	20-07-2001	15	Quinze Valores
2000-01	Bioinformática	1	Época Normal	06-07-2001	15	Quinze Valores
2000-01	Biofísica	1	Época Normal	31-07-2001	15	Quinze Valores
2000-01	Química Aplicada I	1	Época Normal	11-07-2001	16	Dezasseis Valores
2000-01	Saúde Pública	1	Época Normal	30-07-2001	15	Quinze Valores
2001-02	Química Clínica I	2	Época Normal	27-02-2002	13	Treze Valores

M. Vieira
 2001-02-27

Campus Universitário
 Quinta da Granja - MONTE DE CAPARICA
 2829-511 CAPARICA
 Tel.: 21 294 67 00 - Fax: 21 294 68 32
 email: essem@iscss.p

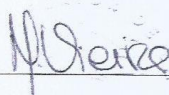
Anexo II

ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE
EGAS MONIZ

2001-02	Bacteriologia e Virologia	2	Época Normal	11-03-2002	15	Quinze Valores
2001-02	Hematologia	2	Época Normal	08-07-2002	15	Quinze Valores
2001-02	Tecnologia Instrumental	2	Época Normal	27-02-2002	13	Treze Valores
2001-02	Análise de Água e Alimentos I	2	Época Normal	21-02-2002	13	Treze Valores
2001-02	Histologia e Embriologia	2	Época Normal	19-02-2002	15	Quinze Valores
2001-02	Química Aplicada II	2	Época Normal	27-02-2002	14	Catorze Valores
2001-02	Imunologia	2	Época Normal	25-02-2002	15	Quinze Valores
2001-02	Parasitologia	2	Época Normal	05-03-2002	14	Catorze Valores
2001-02	Química Clínica II	2	Época Normal	16-07-2002	15	Quinze Valores
2001-02	Análise de Água e Alimentos II	2	Época Normal	31-07-2002	14	Catorze Valores
2001-02	Hemoterapia	2	Época Normal	18-07-2002	15	Quinze Valores
2001-02	Farmacotoxicologia	2	Época Normal	18-07-2002	12	Doze Valores
2001-02	Genética	2	Época Normal	24-07-2002	14	Catorze Valores
2001-02	Patologia Geral	2	Época Normal	30-07-2002	16	Dezasseis Valores
2002-03	Controlo de Qualidade e Amostragem	3	Época Normal	31-03-2003	13	Treze Valores
2002-03	Gestão e Tratamentos de Dados	3	Época Normal	13-03-2003	14	Catorze Valores
2002-03	Seminários I	3	Época Normal	23-07-2003	15	Quinze Valores
2002-03	Estágio I	3	Época Normal	22-07-2003	14	Catorze Valores
2002-03	Seminários II	3	Época Normal	23-07-2003	17	Dezassete Valores
2002-03	Estágio II	3	Época Normal	14-08-2003	15	Quinze Valores

A presente certidão, vai autenticada com o selo branco em uso nesta Escola.

Monte da Caparica, 14 de Janeiro de 2004



Campus Universitário
Quinta da Granja • MONTE DE CAPARICA
2829-511 CAPARICA
Tel.: 21 294 67 00 - Fax: 21 294 68 32
email: essem@iscss.pt

Anexo III



Certidão

MARIA MARGARIDA VIEIRA, Licenciada pela Universidade Autónoma de Lisboa, na qualidade de Chefe de Secretaria da Escola Superior de Saúde Egas Moniz,

Certifica, em cumprimento do despacho exarado no requerimento que fica arquivado que o(a) aluno(a) **Marilena Cortinhas Meireles**, nº 100200, filho(a) de **Manuel do Carmo Meireles** e de **Maria dos Prazeres Félix Cortinhas Meireles**, concluiu nesta Escola a **Licenciatura em Análises Clínicas e de Saúde Pública**, em **29 de Julho de 2004**, com a classificação Final de **Quinze valores** tendo obtido aprovação nas seguintes disciplinas:

disciplinas	Ano	Época Aval.	Data Final	Nota Final	Nota Extenso
Métodos Electroforéticos	1	Época Normal	04-03-2004	13	Treze Valores
Métodos Imunológicos	1	Época Normal	03-03-2004	15	Quinze Valores
Métodos Cromatográficos	1	Época Normal	16-02-2004	16	Dezasseis Valores
Métodos Avançados em Biologia	1	Época Normal	01-03-2004	15	Quinze Valores
Tecnologia Microbiológica	1	Época Normal	01-03-2004	16	Dezasseis Valores
Técnica Citológica	1	Época Normal	01-03-2004	15	Quinze Valores
Biotechnology Alimentar e Ambiental II	1	Época Normal	16-07-2004	15	Quinze Valores
Organização e Gestão Laboratorial	1	Época Normal	09-07-2004	16	Dezasseis Valores
Farmaco-Toxicologia	1	Época Normal	16-07-2004	19	Dezanove Valores
Método da Qualidade II	1	Época Normal	20-07-2004	17	Dezassete Valores
Laboratório Forense	1	Época Normal	29-07-2004	14	Catorze Valores
Métodos de Investigação Aplicada à Saúde	1	Época Normal	02-07-2004	12	Doze Valores
Métodos de Recolha, Gestão e Tratamento de Dados	1	Época Normal	26-07-2004	15	Quinze Valores
Biotechnology Alimentar e Ambiental I	1	Época Normal	27-02-2004	15	Quinze Valores

A presente certidão, vai autenticada com o selo branco em uso nesta Escola.

Monte da Caparica, 7 de fevereiro de 2018

Conferido

Campus Universitário
Quinta da Granja • MONTE DE CAPARICA
2829-511 CAPARICA - PORTUGAL
Tel.: 21 294 67 00 - Fax: 21 294 68 32
e-mail: essem@egasmoniz.edu.pt

Anexo IV



CERTIDÃO

Doutor JOSÉ ALBERTO DE SALIS AMARAL, Professor Catedrático e Director da Escola Superior de Saúde Egas Moniz,


Certifica que, **Marilena Cortinhas Meireles**, filho(a) de **Manuel do Carmo Meireles** e de **Maria dos Prazeres Félix Cortinhas Meireles**, concluiu nesta Escola, a **Licenciatura em Análises Clínicas e de Saúde Pública**, em **29 de Julho de 2004**, com a classificação final de **Quinze valores**.

A presente certidão, vai autenticada com o selo branco em uso nesta Escola.


Monte da Caparica, 3 de novembro de 2017

Campus Universit
Quinta da Granja • MONTE DE CAPAR
2829-511 CAPAR
Tel.: 21 294 67 00 - Fax: 21 294 68
e-mail: essem@iscs

Anexo V


Curriculum Vitae

INFORMAÇÃO PESSOAL
Marilena Cortinhas Meireles



Rua Libânio Ferreira nº48 Vale de Mourellos Feijó, 2810-372 Almada (Portugal)
962005719
marilenecmeireles@gmail.com
Sexo Feminino | Data de nascimento 04/01/1980 | Nacionalidade Portuguesa

EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL

Técnica de Análises Clínicas e de Saúde Pública
Cédula Profissional N° C-024892017, emitido pela Secretaria - Geral do Ministério da Saúde.

14/03/2005–Presente
Técnica Superior de Análises Clínicas e Saúde Pública
Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada (Portugal)
Laboratório de Hematologia (2005-2008);
Laboratório de Urgência (2008-2009);
Laboratório de Bioquímica (2009 até a presente data)

22/04/2004–11/03/2005
Técnica Superior de Análises Clínicas e Saúde Pública
Hospital Santa Marta, S.A., Lisboa (Portugal)
Colheitas de Amostras Biológicas;
Secção de Hematologia/Urgências

EDUCAÇÃO E FORMAÇÃO

2003–2004
Licenciatura em Análises Clínicas e Saúde Pública
Escola Superior de Saúde Egas Moniz, Almada (Portugal)

2003–2003
Estágio de Aprendizagem Integrado no Curso de Análises Clínicas e de Saúde Pública
Hospital Pulido Valente; S.A.M.S.; Hospital IPO; Estuário do Sado
Hospital Pulido Valente:
- Colheitas de Produtos Biológicos;
- Química Clínica;
- Hematologia;
- Imunologia (neste departamento ocorreu um pequeno estágio com duração de 1 dia com o Aparelho de Citometria de Fluxo populações linfocitárias).
S.A.M.S:
- Módulo de Estágio de Microbiologia;

8/2/18
© União Europeia, 2002-2017 | http://europass.cedefop.europa.eu
Página 1 / 9

Anexo VI

		<p>Hospital IPO:</p> <p>- Módulo de Estágio de Imunohemoterapia;</p> <p>Estuário do Sado:</p> <p>- Análise de Águas e Alimentos.</p>	
2000-2003	Bacharelato em Análises Clínicas e de Saúde Pública	Escola Superior de Saúde Egas Moniz, Almada (Portugal)	valores
16/10/2015-16/10/2015	Formando	"Qualidade na Análise de Gasimetrias" - Werfen, Palmela	
	Nível Básico		
	Duração Total de 04 horas.		
12/02/2015-12/02/2015	Formando	Ação de Formação de Cobas 6000 <ce> - Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda., Amadora	
	Duração total de 04 horas.		
21/11/2014-21/11/2014	Formando	Ação de Formação Cobas 6000- Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda., Amadora Lisboa	
	Duração Total de 08 horas.		
16/10/2014-16/10/2014	Formando	Cobas Infinity - Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda., Hospital Garcia de Orta, S.A.	
	Formação com duração total de 04 horas.		
27/05/2014-27/05/2014	Formando	Formação Modular PEE- Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda., Hospital Garcia de Orta, S.A.	
	Duração total de 02 horas.		
17/04/2013-17/04/2013	Formando	Formação nos Equipamentos da Cadeia de Urinálise Aution Max 4280 + Sedimax A. Menarini diagnostics, Hospital Garcia de Orta, S.A.	
	Carga Horária de 06 horas.		
14/05/2012-16/05/2012	Formando	Formação em Cobas Integra 800 - Roche Sistemas de Diagnósticos, Hospital Garcia de Orta, S.A.	
	Duração total de 03 horas.		
10/05/2011-31/05/2011	Formando	Saúde, Higiene e Segurança dos Profissionais de Saúde - Serviço de Formação, Hospital Garcia de Orta, S.A.	
	Curso de Formação Profissional com duração de 20 horas.		

Anexo VII

	CURRICULUM VITAE	TITULOS CURRICULOS MEDICOS
11/03/2011–14/03/2011	Formando Formação Básica de Gem 4000 marca IL - Izasa Werfen Group, Hospital Garcia de Orta, S.A. Duração total de 06 horas.	85%
13/12/2010–13/12/2010	Formando Suporte Básico de Vida - Serviço de Formação, Hospital Garcia de Orta, S.A. Curso de Formação Profissional com duração de 05 horas.	85%
06/12/2010–06/12/2010	Formando Gestão de Resíduos Hospitalares - Serviço de Formação, Hospital Garcia de Orta, S.A. Curso de Formação Profissional com duração de 02 horas	
13/10/2010–16/10/2010	Participante 1º Congresso Nacional do Laboratório Clínico/First European Joint Congress of EFCC and UEMS, Centro de Congressos de Lisboa	
05/05/2010–05/05/2010	Formando Formação de Controlo de Qualidade-Novas Abordagens Bio-Rad Laboratories Lda., Hospital Garcia de Orta, S.A. Duração total de 1 hora e 30 minutos	
14/04/2010–14/04/2010	Formando Formação Controlo de Qualidade - Conceitos Básicos Bio-Rad Laboratories Lda., Hospital Garcia de Orta, S.A. Duração de 1h30 minutos.	
09/04/2010–09/04/2010	Formando Formação de Operação MPA - Roche Sistemas de Diagnósticos, Hospital Garcia de Orta, S.A. Duração total de 03 horas.	
26/03/2010–28/03/2010	Participante Congresso de Análises Clínicas e Saúde Pública APTAC 2010, Évora	
02/12/2009–04/12/2009	Participante Apresentação e Avaliação do Sistema IRICELL 2000 - Izasa Portugal Werfen Group, Hospital Garcia de Orta, S.A.	
18/11/2009–24/11/2009	Participante Apresentação do Analisador de Sedimentos Urinários da Marca Sysmex, modelo UF 1000i - Emilio de Azevedo Campos, S.A., Hospital Garcia de Orta, S.A.	
20/03/2009–22/03/2009	Participante Congresso de Análises Clínicas e Saúde Pública APTAC 09	
16/03/2009–16/03/2009	Formando	


Anexo VIII

	Curriculum vitae	Mariana Cortina Martins
	Acção de Formação Variant II - Hemoglobin Testing System, Bio - Rad Laboratories Lda. Acção de Formação com duração de 02 horas.	
31/10/2008–31/10/2008	Formando Segurança Contra Incêndios - Serviço de Formação Profissional, Hospital Garcia de Orta, S.A. Curso de Formação Profissional com duração de 01 hora.	
23/10/2008–25/10/2008	Co-Autora da Comunicação Científica PO-173 com o título "Evaluación de la Calidad de los Resultados de VSG en Equipos Automatizados test 1 BCL comparativamente con Vesmatic 60 50ª Reunión Nacional de La Asociación Española de Hematología y Hemoterapia Y XXIV Congreso Nacional de La Sociedad Española de Trombosis Y Hemostasia, Murcia (Espanha)	
25/02/2008–25/02/2008	Formando Acção Formação Modular PPEE - Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda, Hospital Garcia de Orta, S.A. Formação com duração de 02 horas.	
25/01/2008–25/01/2008	Formando Acção de Formação em Cobas e411 - Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda, Hospital Garcia de Orta, S.A. Duração total de 02 horas.	
25/01/2008–25/01/2008	Formando Acção de Formação em Cobas Integra 800 - Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda, Hospital Garcia de Orta, S.A. Duração total de 02 horas.	
2006–2006	Participante Estudo Científico "Test Procedure for Evaluation of the COULTER LH 700 Series for Reticulocyte Parameters - IZASA Portugal, Hospital Garcia de Orta, S.A.	
11/09/2006–13/10/2006	Formando Sistema de Recolha de Sangue Fechado - Primavette - KABE, NORMAX Duração Diária de 3 horas, onde foram desenvolvidos os seguintes aspectos: - Apresentação das componentes do Sistema; - Correta identificação dos tubos; - Preparação da Colheita de Sangue.	
13/09/2005–13/09/2006	Formando Segurança Contra Incêndios - Serviço de Formação Hospital Garcia de Orta, S.A. Formação com duração de 02 horas.	
03/03/2006–04/03/2006	Participante Conferências de Biologia Molecular - Escola Superior de Saúde Egas Moniz, Almada	

Anexo IX

		Curriculum vitae	Mariana Coutinho Mota
28/01/2006–28/01/2006	Participante	XVII Sabatina de Hematologia - Fórum Hematológico, Coimbra Duração total de 08 horas.	
07/11/2005–22/12/2005	Formando	Internet Correio Electrónico - Serviço de Formação Profissional Hospital Garcia de Orta S.A., Almada Duração total de 22 horas.	16 valores
30/11/2005–30/11/2005	Formando	Workshop de Interpretação de Resultados Clínicos - Izasa Portugal, Lisboa Duração Total de 06 horas.	
23/09/2005–21/10/2005	Formando	Segurança, Higiene e Saúde no Trabalho - Serviço de Formação Hospital Garcia de Orta, S.A., Almada Curso de Formação Profissional com duração total de 30 horas.	17,35 Valores
23/09/2005–23/09/2005	Formando	"Programa de Integração ao HGO, SA" - Serviço de Formação Hospital Garcia de Orta, S.A., Almada Curso de Formação Profissional com duração de 07 horas.	
22/06/2005–23/06/2005	Formando	Equipamento LH 750 - Izasa Portugal, Lisboa Formação com duração de 12 horas	
04/03/2005–05/03/2005	Participante	V Jornadas de Análises Clínicas e Saúde Pública, Coimbra	
26/02/2005–26/02/2005	Participante	XVII Reunião do Grupo Português de Citometria - "Síndromes Mielodisplásicas"	
23/09/2004–23/09/2004	Formando	"Boas Práticas no Trabalho com Computadores" - Serviço de Formação e Aperfeiçoamento Profissional, Hospital de Santa Marta, SA	
20/05/2004–21/05/2004	Formando	"Sensibilização de Segurança Contra Incêndios" - Serviço de Formação e Aperfeiçoamento Profissional, Hospital de Santa Marta, SA Formação com duração de 06 horas com Sessão Prática com Extintores.	
20/03/2004–21/03/2004	Participante	XI Jornadas de Clínica e Laboratório Baptista Marques Diagnóstica., Vimeiro Imunodeficiências Primárias, Hemopatias Malignas, Mielomas, Amiloidoses, Apoptoses, Doenças Autoimunes, Doenças a Vírus e Bactérias e Certificação/Acreditação de Laboratórios	
8/2/18	© União Europeia, 2002-2017 http://europass.cedefop.europa.eu		Página 5 / 9

Anexo X

		Curriculum vitae	Mariana Cortinhas Meireles																
25/10/2002–27/10/2002	Participante	Jornadas Técnicas do Instituto Português do Sangue "A Qualidade em Imunohemoterapia", Lisboa																	
10/03/2002–11/03/2002	Participante	VIII Jornadas de Actualização de Análises Clínicas e Saúde Pública do Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra																	
01/12/2001–02/12/2001	Participante	Congresso Técnico de Análises Clínicas e Saúde Pública - HUC 2001, Coimbra																	
10/03/2001–11/03/2001	Participante	VII Jornadas de Actualização de Análises Clínicas e Saúde Pública do Centro Hospitalar de Coimbra, Figueira da Foz																	
25/11/2000–26/11/2000	Participante	Congresso Técnico de Análises Clínicas e Saúde Pública - HUC 2000																	
1995–1999	Ensino Secundário Agrupamento 1 (Área Científico - Natural)	Média Final 15 valores																	
Escola Secundária Anselmo Andrade, Almada (Portugal)																			
COMPETÊNCIAS PESSOAIS																			
Língua materna	português																		
Outras línguas	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">COMPREENDER</th> <th colspan="2">FALAR</th> <th>ESCREVER</th> </tr> <tr> <th>Compreensão oral</th> <th>Leitura</th> <th>Interação oral</th> <th>Produção oral</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>inglês</td> <td>A1</td> <td>A1</td> <td>A1</td> <td>A1</td> </tr> </tbody> </table>				COMPREENDER		FALAR		ESCREVER	Compreensão oral	Leitura	Interação oral	Produção oral		inglês	A1	A1	A1	A1
COMPREENDER		FALAR		ESCREVER															
Compreensão oral	Leitura	Interação oral	Produção oral																
inglês	A1	A1	A1	A1															
<p>Níveis: A1 e A2: Utilizador básico - B1 e B2: Utilizador independente - C1 e C2: Utilizador avançado</p> <p><u>Quadro Europeu Comum de Referência para as Línguas</u></p>																			
Competências relacionadas com o trabalho	<p>Abril 2004 a Março de 2005: Iniciou funções no Centro Hospitalar de Lisboa Central - Hospital de Santa Marta Fixando-se no Serviço de Patologia Clínica - Secção de Hematologia/Urgência, a desempenhar funções de Técnica de Diagnóstico e Terapêutica - 2ª Classe.</p> <p>Áreas de actividade: Neste serviço desempenhou funções inerentes à sua formação profissional nomeadamente Hematologia, Hemostase (Coagulação), Controlo de Qualidade Interno e Externo incluindo Gestão de Stocks de Reagentes. Para além das tarefas laboratoriais executei também colheitas de produtos biológicos em ambulatório (consultas externas/Hipocoagulação) e enfermarias.</p> <p>Abril 2005 a Janeiro 2008: Iniciou funções no Hospital Garcia de Orta S.A. no Serviço de Patologia Clínica - Secção de Hematologia como Técnica de Diagnóstico e Terapêutica - 2ª Classe.</p> <p>Áreas de Actividade: Neste serviço estive integrado nas várias áreas nomeadamente Hematologia (Contador Hematológico LH 750 da Izasa Portugal), Hemostase (STA Rack da Roche Diagnósticos).</p> <p>Técnicas de Hematologia efectuadas:</p> <p>Alfa-Naftil-Acetato Esterase (ANAE) (citoquímica), Capacidade Total de Fixação do Ferro, Coloração do Azul de Toluidina (citoquímica), Contagem Celular – Líquidos Orgânicos (LDP/LA, LP) e LBA, Electroforese Hemoglobinas (pH ácido), Electroforese Hemoglobinas (pH alcalino), Ferritina (ECLIA), Ferro sérico (mét.Ferrozine s/ desproteinização), Folato sérico (ECLIA), Fosfatase Ácida c/ inibição pelo Tartarato (citoquímica), Fosfatase Ácida s/ inibição pelo Tartarato (citoquímica), Fosfatase</p>																		
8/2/18	© União Europeia, 2002-2017 http://europass.cedefop.europa.eu			Página 6 / 9															

Anexo XI



Curriculum vitae

Marilena Cortinhas Meireles

Alcalina dos Granulócitos (citoquímica), Fragilidade Globular Média c/ incubação, Fragilidade Globular Média s/ incubação, Glucose-6-P-DH (mét.enz.colorimétrico mod.de Komberg), Hb A2 doseamento (cromatografia de troca iónica), Hb A2 doseamento (Electroforese Capilar), Hb F doseamento (mét. Betke mod.), Hemoglobinaemia (mét. de Bing e Baker), Hemograma (impedância, dispersão de luz) Hemossiderinúria (citoquímica), Mielograma, Mieloperoxidase (citoquímica), Morfologia do SP após enriquecimento (MGG), Morfologia do SP após obtenção do buffy-coat (MGG), Naftol AS-D Cloroacetato Esterase (citoquímica), PAS (citoquímica), Percentagem de Saturação da Transferrina, PERLS (citoquímica), Pesq. de células falciformes (mét. c/ ditionito de sódio), Pesq. de corpos de Heinz (coloração c/ Violeta de Metilo), Pesq. de Eosinófilos Expectoratória (coloração Wright), Pesq. de eosinófilos Exsudado Nasal (coloração Wright), Pesq. de Eosinófilos Urina (coloração Wright), Pesq. de Hemoglobinopatias -rastreo (Electroforese Capilar), Pesq. de inclusões de Hb H (coloração c/ Azul Brilhante de Cresil), Pesq. de Plasmódio (coloração Wright), Pesq. de sangue fetal (Apt Teste), PINK teste, Piruvatoquinase (mét. enz. colorimétrico de Reischenherz), Plasmódio (teste imunológico), a) Reticulócitos (coloração supravital c/ Azur B), b) Reticulócitos (coloração supravital c/ Novo Azul de Metileno), Sudão Negro B (citoquímica), Teste da lise à Sucrose, Teste da lise ao Glicerol Acidificado, Teste da Solubilidade da Hb S (mét. manual ditionito de Na), Teste de HAM (teste do soro acidificado), Teste de Kleihauer (citoquímica), TIBC, Transferrina (mét. imunoturbidimétrico),

Velocidade de Sedimentação Eritrocitária, Vitamina B12 (ECLIA).

Iniciei funções em Citometria de Fluxo (CYTOMICS FC 500 COULTER PrepPlus2 e COULTER TQ-prep) em que eram determinados os seguintes elementos no Sangue Periférico:

Parâmetros de Imunofenotipagem:

Leucócitos

Linfócitos

Total Linfócitos (T+B+NK)

Total CD3⁺ (Linfócitos T)

CD3⁺ / CD4⁺ (Linfócitos T Helper)

CD3⁺ / CD8⁺ (Linfócitos T Supressor)

CD3⁺ / CD56⁺ (Células NK)

CD19⁺ (Linfócitos B)

Razão T4 / T8

Citometria de Fluxo para avaliação da População Linfocitária no Lavado Bronco-Alveolar

Parâmetros de Imunofenotipagem:

CD 45⁺ / CD 3⁺

CD 4⁺ / CD 3⁺

CD 8⁺ / CD 3⁺

Razão CD 4⁺ / CD 8⁺

Fevereiro 2008 a Dezembro 2008: desempenhei a Função de Técnica de Diagnóstico e Terapêutica no Laboratório de Urgência do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Garcia de Orta, S.A. Neste serviço executei funções inerentes a minha formação profissional, actuando nas diversas Áreas da Urgência, nomeadamente Hematologia, Bioquímica, Imunologia, Hemostase, Microbiologia e Gasimetrias. Procedi à Validação Técnica dos Pedidos Analíticos (no período Nocturno 0h00 - 08h00) e ainda a Observação Microscópica dos Sedimentos Urinários.

Janeiro 2009 até ao presente: Iniciei funções no Laboratório de Bioquímica/Endocrinologia do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Garcia de Orta, S.A. O laboratório de Bioquímica encontra-se integrado no "Core Lab" que funciona para as análises de Rotina e Urgência Laboratorial. Neste Laboratório desempenho todas as tarefas relacionadas com os equipamentos instalados nomeadamente:

Modular EVO MPA: modular pré-analítico de tratamento das amostras biológicas;

Modular EVO: auto analisador com 2 módulos de Bioquímica, 2 de Imunologia e 2 módulos de electrodos selectivos.

Cobas 6000: auto analisador com 1 módulo de Bioquímica e 1 módulo de Imunologia.

Gem 4000: Equipamento de pH e gases, electrolitos, lactato e co-oximetria.

Cobas 123: Equipamento de pH e gases, electrolitos e co-oximetria.

Anexo XII



Curriculum vitae

Marilena Cortinhas Meireles

Aulton Max/Sedimax: cadeia para exame de urina tipo II e sedimento urinário.

Osmómetro 030: doseamento da osmolalidade sérica e urinária.

Além do Core Lab existe o laboratório de Endocrinologia e o laboratório de Radiomunoensaio:

Immilité 2000: autoanalisador de quimioluminescência;

Variant II: Aparelho de HPLC, recentemente substituído pelo ARKRAY HLA 8180T da Menarini.

SPA plus: aparelho que efectua as cadeias leves livres Kappa e Lambda.

WIZARD: contador Gama - Contador de Radiomunoensaio ¹²⁵I

Architect (Laboratório de Imunologia): doseamento de fármacos imunossupressores.

Da minha formação profissional carece a Manipulação, Manutenção, Calibração e Controlo de Qualidade Interno das Técnicas Instaladas nesses Equipamentos além do Carregamento de Reagentes, Consumíveis e retirada de resíduos sólidos/líquidos. Participo ainda no Controlo de Qualidade Externo - Programas Nacionais e Internacionais que se encontram descritos na Norma NP PAT CLU/Laboratório de Bioquímica 3202. Das minhas funções fazem parte igualmente a recepção, confirmação do nome do registo com a etiqueta gerada pelo Programa Hospitalar "Sonho" e encaminhamento da Amostra Biológica para o equipamento de destino. Os Exames analíticos efectuados nesses equipamentos são: Bioquímica Geral, Imunoquímica, Marcadores Cardíacos, Fármacos e drogas de abuso, Fármacos Imunossupressores, Doseamentos Endocrinológicos, Marcadores Tumorais, Doseamentos de Alergologia, Prova de Absorção de D-xilose, Exame sumário da urina tipo II, Doseamentos Bioquímicos em urina de 24 horas e em amostra ocasional, Diagnóstico Imunológico de gravidez, exame bioquímico e citológico de líquido cefalo-raquidiano, líquidos de cavidades serosas e sinovial, Pesquisa de Sangue Oculto nas fezes e determinação das cadeias leves livres kappa e lambda. No âmbito dos requisitos de qualidade e segurança para o sangue e componentes sanguíneos faço a determinação do pH do Concentrado Plaquetário.

Para além das tarefas Laboratoriais executo também colheitas de produtos biológicos de utentes provenientes principalmente das consultas externas.

No que diz respeito a plataformas Informáticas trabalho actualmente com o **Cobas Infinity da Roche**, um programa informático que abrange todo o fluxo de trabalho desde a recepção dos pedidos através do sistema de prescrição electrónica até ao sistema pré-analítico e analítico do laboratório de Bioquímica. Todo o percurso da amostra e respectivos resultados podem ser visualizados nesse programa. Colaboro ainda na Gestão de stocks de Reagentes.

Competências digitais

AUTOAVALIAÇÃO

Processamento de informação	Comunicação	Criação de conteúdos	Segurança	Resolução de problemas
Utilizador avançado	Utilizador avançado	Utilizador independente	Utilizador independente	Utilizador independente

Competências digitais - Grelha de auto-avaliação

Anexo XIII

